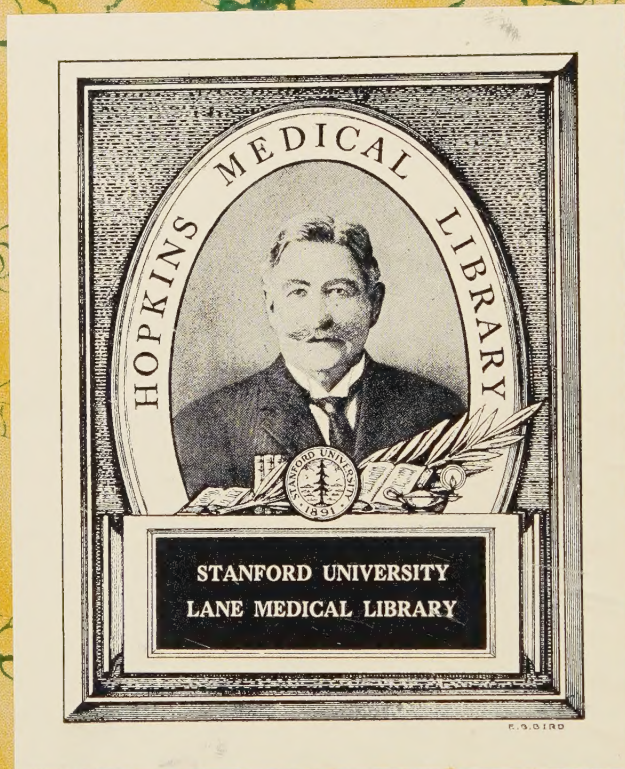




LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94307

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

936
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean LE BRIS

né le 1er Août 1936 à Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MECANISMES DE LA MORT SUBITE DU NOURRISSON.
ROLE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE PAR LES PROTEINES DU LAIT.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean LE BRIS

né le 1^{er} Août 1936 à Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MECANISMES DE LA MORT SUBITE DU NOURRISSON.
ROLE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE PAR LES PROTEINES DU LAIT.

Président : Mr. Julien MARIE, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0024

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicaux (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	CHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (Klép.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAILLEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUN (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) CAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERGADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (G.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie exotique	SCHEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RIGHET (G.)
Carcinologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) GOBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.)
Dermato-Syphiligraphie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)	Pathologie médicale	FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) MOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICCONACCI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Histologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Maladies infectieuses	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Neuro-chirurgie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Neurologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Obstétrique	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Ophtalmologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUFONT (V.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	{ BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique {	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)		
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
		Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE {	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie cette thèse à mes parents
en témoignage de mon affection et de
ma reconnaissance.

A ma femme

Dont l'aide m'a été si précieuse.

A mon fils

A ma famille

A mes beaux-parents

le docteur et madame Lobel

A ma belle-famille

A mes meilleurs amis

A Monsieur le Professeur Julien Marie

qui me fait le grand honneur de présider cette
thèse.

A mon Maître

le Professeur Jean Weill

dont l'enseignement m'a donné le
goût de la médecine des Enfants,
pour le remercier d'avoir dirigé
cette thèse

To Mr. W.E. Parish

B.A. Cantab, B.V. Sc. Lpool
of the department of Pathology
University of Cambridge

Elmore Medical Research Fellow,
University of Cambridge

We wish to thank for his precious help.

Au Docteur Perrot

Médecin de l'Hôpital de Neuilly

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

et de la Faculté de Médecine

Au Docteur Clercy

Ancien Interne de l'Assistance Publique de Paris et
de l'Hôpital Départemental de la Seine.

I - PARTIE

GENERALITES SUR LA MORT SOUDAINES DU NOURRISSON

La mort soudaine et imprévue du nourrisson peut survenir en des circonstances variées et bien différentes entre elles. Il est donc nécessaire de poser les cadres du problème abordé ici. Nous en éliminerons les accidents proprement dits : traumatisme, intoxication, strangulation par les barreaux du lit, étouffement, etc.. Nous envisagerons donc ici les cas de mort soudaine d'un enfant estimé bien portant, ou dont la maladie en cours est apparue si bénigne que la possibilité d'une issue fatale semblait exclue. C'est le cas de "cot-death" (mort au berceau) des auteurs anglo-saxons.

Ces morts, bien que rares, ne sont pas exceptionnelles. En dehors de leur intérêt médico-légal, elles posent un problème pratique aux Pédiatres. La plupart des auteurs estiment en effet qu'elles représentent 10 à 16 % des décès de nourrissons. Stewens les situe - avec 16 % -, en troisième position après les décès par infection (44 %), puis par malformation (26 %). En valeur absolue, la majorité des auteurs concède que cette menace pèse sur 3 à 5 pour mille des nourrissons.

L'attention est attirée par un troisième point : l'évolution nouvelle de ce problème, sous l'influence des recherches scientifiques de ces dernières années :

D'une part des recherches très perfectionnées : anatomo-pathologiques, histologiques, bactériologiques et vircologiques. Ces études systématiques, rigoureusement conduites éclairent actuellement un pourcentage important de cas qui, il y a seulement 15 ans, restaient en définitive sans explication.

D'autre part, la mise en évidence d'une étiologie imprécise jusque là : le choc anaphylactique mortel survenant chez des nourrissons sensibilisés aux protéines du lait.

Ce dernier aspect retiendra tout particulièrement notre attention.

II - PARTIE

HISTORIQUE

Dans la pratique comme dans la théorie, les "morts subites" ont été expliquées par les mécanismes les plus divers. Le plus fréquemment on mettait en cause un facteur mécanique, quelles que fussent les circonstances autorisant cette opinion : étouffement par l'oreiller, la literie, etc... Cela ne se justifiait que dans un nombre de cas extrêmement limité. Aussi, vers 1830, un fait nouveau, mis en évidence par Allan Burnes, sembla devoir apporter une solution satisfaisante : l'hypertrophie thymique.

I - L'HYPERTROPHIE THYMIQUE

Burnes incrimina l'hypertrophie thymique comme facteur de compression trachéale provoquant l'asphyxie. Cette idée fit son chemin et fut confirmée en 1888 par Grawitz. Certes, c'était là une hypothèse fort séduisante et plausible que le thymus, placé au milieu des voies de communications vitales, compromette leurs fonctions par son hypertrophie. Mais cette conception ne s'appuyait que sur d'occasionnelles observations. Paltauf la trouva instable. Un an

seulement après Grawitz, (en 1889), il fait une observation qui garde sa valeur de nos jours : il établit une relation de similitude entre l'état du thymus et celui des autres tissus lymphoïdes de l'organisme. Car il remarque que les enfants qui ont un gros thymus présentent des ganglions lymphatiques de volume important ; et il relie ces organes entre eux pour en faire un ensemble à caractère particulier.

Escherich, poursuivant ces travaux, définit ainsi ce qu'il appelle "l'état thymico lymphatique".

II - L'ETAT THYMICO LYMPHATIQUE

Cet état est caractérisé par un aspect bouffi, un teint pâle, une tendance à l'hypotonie. L'enfant est volontiers rachitique. L'examen permet de retrouver chez lui, outre l'hypertrophie thymique, de gros ganglions superficiels, une grosse rate et de volumineuses amygdales.

Ainsi, dès la fin du XIX^e siècle, on fait intervenir, dans la genèse des morts subites, la notion très moderne d'un terrain constitutionnel particulier.

Il n'en reste pas moins que la compression mécanique par le thymus garde ses partisans. Cette notion est d'ailleurs perfectionnée par Marfan qui individualise "l'asthme thymique". Celui-ci se traduit par un cornage surtout inspiratoire (en gloussement de poule), avec tirage sus-sternal et sous-costal, accompagné de cyanose de la face et des extrémités.

Ainsi on attribue au thymus des drames respiratoires brutaux engendrant la mort soudaine. Mais ces idées vont perdre du terrain.

On s'aperçoit en effet que l'excitation du pneumogastrique est insuffisante pour produire l'arrêt du coeur et qu'un tissu aussi mou que le thymus ne peut raisonnablement, quelle que soit la position de la tête, écraser la trachée au point d'en oblitérer la lumière.

Au Congrès de Stockholm, en 1930, Edith Potter écarte ces différentes hypothèses. Elle avait en effet pratiqué 8.000 autopsies d'enfants morts subitement et n'avait trouvé aucun cas où l'hypertrophie thymique pût être mise en cause. On ne peut donc plus garder cette étiologie, de nombreux auteurs ayant abouti aux mêmes conclusions.

Mais l'idée de Waldbott et Anthony est à retenir, qui considère le thymus comme élément de la diathèse allergique.

III - LE THYMUS ELEMENT DE LA DIATHESE ALLERGIQUE

Waldbott et Anthony remarquent 24 enfants vivants qui présentent un gros thymus, radiologiquement visible. Et, chez 21 d'entre eux, ils notent l'existence de crises d'asthme, de coryza spasmodique, d'eczéma et d'urticaire. Ces observations les conduisent à ranger l'état thymico lymphatique parmi les signes de la diathèse allergique. L'hypertrophie du thymus n'est donc qu'une des manifestations de l'allergie : seule l'allergie peut être responsable des morts subites .

Le problème n'est pourtant pas éclairci. En 1945, Davidson, pratiquant 318 autopsies de sujets classés "morts subits par asphyxie", ne trouve que chez 24 d'entre eux des lésions susceptibles de justifier cette étiologie.

IV - LES TRAVAUX DE WERNE ET GARROW

Werne et Garrow, en 1947, accordent une importance primordiale à l'infection. Dans leur première statistique portant sur 167 décès subits, ils ne trouvent aucun cas d'asphyxie. Ils découvrent par contre les lésions infectieuses les plus diverses. leurs conclusions seront le point de départ de très nombreux travaux auxquels nous consacrerons un chapitre spécial. La même année, Julien Marie décrit les embolies intra-bronchiques de lait.

V - LES EMPOLIES INTRA-BRONCHIQUES DE LAIT

Elles se produisent chez l'enfant à l'occasion d'une régurgitation du contenu gastrique pendant le sommeil, avec passage dans les bronches entraînant la mort. J. Caron, dans sa thèse, en présente quelques observations. L'étude soigneuse qui a été faite montre que de tels accidents ne sont pas rares. Mais les statistiques tempèrent l'enthousiasme Stowens ne trouve que 2 cas sur 190 sujets étudiés, Davidson 11 sur un total de 318. Et il est certainement possible de limiter la fréquence des embolies intra-bronchiques de lait grâce à la relative simplicité de leur mécanisme.

Il est enfin une dernière découverte qui nous tient particulièrement à coeur en raisons des perspectives qu'elle offre aux études futures : il s'agit de la possibilité, pour un enfant sensibilisé aux protéines du lait, de faire un choc anaphylactique mortel. Parish s'est intéressé à cette étiologie et a réalisé de nombreux travaux expérimentaux. Il nous a paru intéressant de reprendre en détail ce problème car :

- Le mécanisme invoqué peut s'appliquer avec une particulière fréquence aux nourrissons dont on sait la susceptibilité aux

réactions allergiques.

- Par ailleurs, l'élargissement considérable de l'allaitement artificiel nécessite qu'on en connaisse tous les risques ;
- Enfin, l'étude de ce mécanisme sera vraisemblablement l'occasion de très nombreux travaux ultérieurs.

III - PARTIE

LES ASPECTS ACTUELS DE LA QUESTION

On peut grouper sous ce titre les enquêtes systématiquement entreprises depuis 15 ans, principalement par les auteurs anglo-saxons, dans les cas de morts soudaines et imprévues. A la phase du raisonnement hypothalamique succède la recherche obstinée d'une cause organique, si minime soit elle.

Les travaux de Reilly justifient qu'une agression microbienne ou toxique relativement minime puisse entraîner, par irritation neuro-végétative, des désordres sérieux voire même mortels. Au fur et à mesure que s'approfondit la connaissance de la physiologie humaine, on entrevoit mieux la complexité des réactions de l'organisme, ce qui conduit à envisager les "caractères du terrain" avec beaucoup de soin. De sorte qu'actuellement la recherche étiologique dans les morts soudaines et inexplicables fait intervenir :

- D'une part la nécropsie soigneuse, complète, rigoureusement réglée.
- D'autre part les examens de laboratoire (anatomo-pathologiques, histologiques, bactériologiques, virologiques,

biologiques.)

- Enfin, une enquête scrupuleuse des antécédents immédiats et lointains, tant obstétricaux que médicaux, de l'enfant. Et par ailleurs une étude sérieuse du milieu familial, de son passé pathologique, de ses caractères héréditaires.

L'intérêt porté à la question à également conduit à grouper des statistiques permettant une vue d'ensemble des résultats obtenus.

Le bref historique esquissé nous a permis de régler le sort de causes classiques de morts subites aujourd'hui abandonnées. Ainsi nous trouvons-nous en présence des conceptions actuelles du problème si l'on en excepte les causes accidentelles :

- Les malformations ;
- Les infections ;
- Les embolies intra-bronchiques de lait.

CHAPITRE I : LES MALFORMATIONS

Nous envisagerons en premier les malformations, afin d'aborder le problème du plus simple au plus complexe.

Certes la mise en évidence des malformations n'est pas toujours facile, mais le diagnostic se suffit à lui même généralement, et l'explication fournie n'exige pas d'interprétation difficile.

Nous ne pouvons donc que passer brièvement en rapportant les

résultats de quelques auteurs. On estime que les malformations congénitales représentent 10 à 15 % des causes de morts subites (Arey 16 %, Rice 19 %, Adelson et Kinney 10 %, Clément 10 %)

Les principales malformations rencontrées sont :

- Cardiaques : (de loin les plus fréquentes)

Tétralogie, Trilogie de Fallot
Malpositions des gros vaisseaux
Fibroélastose sous-endocardique

-Cérébrales :

Hydrencéphalie par non réabsorption du LCR ou
Malformations :

Aqueduc de Sylvius
Trous de Luschka ou Magendie

- Digestives

Hernies hiatales
Fistules oesc-trachéales

- O.R.L. :

Atrésie des choânes

- Diveres :

Lésions traumatiques des artères vertébrales (rapportées par Yates)
Goître plongeant dans le médiastin

Quant aux affections chirurgicales - en dehors des malformations congénitales - elles sont rarement facteur de mort subite : 2,7 % (Houstek), 6 % (Arey et Sotos).

CHAPITRE II : LES INFECTIONS

Actuellement tous les auteurs affirment la prééminence des causes infectieuses dans les morts soudaines et inexpliquées. Nous nous proposons donc d'examiner leurs conclusions et de voir dans quelles conditions et sous quels aspects se produisent ces décès.

Si l'état infectieux habituel évoque un cortège de signes fonctionnels, généraux et physiques, les agressions virales nous ont appris la disproportion qui peut exister entre la gravité de l'atteinte de l'organisme et la discrétion de la symptomatologie qui en résulte. L'étude des morts subites nous amène à tempérer encore nos exigences car, bien souvent, elles nous privent de toute clinique. Les bébés dont il est question dans les lignes ci-dessous ont été, après leur décès, sélectionnés parce que logiquement ils n'auraient pas dû mourir. Les médecins compétents qui les ont examinés, dans certains cas, sont partis sans la moindre crainte ; les mères elles-mêmes, pourtant toujours si attentives, n'ont pas eu le temps d'avoir peur.

La plupart des enfants avaient moins de trois mois. Suivant les cas, la maladie qui les emporte, ou ne s'est pas manifestée (c'est le tableau du "Cot-death" ou mort au berceau), ou bien s'est révélée depuis 24 ou 48 heures mais, sous la forme d'un petit rhume, d'une petite anorexie, de quelques pleurs et d'une légère agitation.

Dans ces cas se pose, outre le problème médical, un pénible aspect légal qui peut mettre en doute la qualité des soins dispensés par l'entourage. Plus souvent, ce drame peut causer, au sein de la famille, une pénible atmosphère dont la mère, s'accusant à

tort de négligence, se sent responsable. C'est donc au médecin, qui doit être averti de ces questions, d'apaiser et d'expliquer, dans la mesure du possible. Sa responsabilité serait lourde s'il ne le faisait pas.

Le rôle des infections est suspecté par la constatation de plusieurs faits :

- D'une part, le maximum de fréquence des morts subites pendant la mauvaise saison, entre novembre et avril (12 cas sur 14 dans les statistiques de Lelong);
- D'autre part le très grand nombre de décès entre 2 et 3 mois âge auquel le nourrisson présente un taux particulièrement faible de γ -globulines, puisque celles de la mère disparaissent alors que l'enfant ne peut encore en synthétiser suffisamment. 3 enfants sur 5 ont, selon Spain, un taux de globulines ~~anormales~~; compris entre 25 et 50 % de la normale (600 mg/l)
- Un troisième argument résulte d'une série d'observations d'Emery. Celui-ci rapporte en effet 5 cas de bébés qui ont été trouvés morts le matin, dans leur berceau, alors que la veille au soir ils n'avaient présenté qu'une légère agitation ou une petite anorexie. Or, les parents, jusque-là en parfaite santé, ont présenté, après 24 à 36 h, un tableau grippal. L'auteur en conclut que l'infection virale en incubation chez les parents a certainement atteint les bébés et évolué chez eux de façon foudroyante.

Ce sont les découvertes faites à l'autopsie qui apportent la preuve cherchée. Schématiquement, nous diviserons ces résultats en deux groupes :

- L'infection est indiscutablement cause de la mort ;
- Le rôle de l'infection est seulement probable.

1 - Les lésions infectieuses indiscutables ne le sont très souvent qu'après examen histologique.

Ces infections peuvent être localisées très diversement, mais il est un fait indéniable : c'est de loin l'appareil respiratoire qui est le plus menacé : 64 infections pulmonaires sur 129 cas étudiés par Houstek, 42 sur 103 selon Arey et Sotos, 5 sur 9 dans la statistique de Lelong.

Ceci fut remarqué pour la première fois par Werne et Garrow qui, en 1947, observent 31 enfants non sélectionnés et chez lesquels l'autopsie macroscopique est négative 28 fois sur 31, ils remarquent une hyperhémie des capillaires pulmonaires avec plages d'oedème et hémorragies. De plus ces sujets présentent une desquamation de l'épithélium bronchique et bronchiolaire importante au point d'en oblitérer la lumière dans 15 cas. Par ailleurs les plèvres sont hyperhémisées et oedématisées ; les ganglions trachéobronchiques présentent de nets caractères inflammatoires. Ces lésions pulmonaires s'accompagnent d'atteintes cérébrales (oedème cérébral, hémorragies sous-arachnoïdiennes), d'atteintes surrénales (hémorragies) et rénales (glomérulo-néphrites) résultant d'un essaimage microbien. Il y a donc là une preuve que des lésions pulmonaires étendues qui ont essaimé à d'autres organes, peuvent échapper à la clinique et même à l'autopsie macroscopique. Le poumon apparaît ainsi comme un organe particulièrement fragile chez le nourrisson. Mais le tube digestif partage aussi ce privilège chez le tout-petit. Il est donc indispensable d'étudier le rôle des gastro-entérocrites primitives dans les morts subites par infection. Les résultats diffèrent : les statistiques de Houstek

font état de 29 % de cas qui peuvent être rattachés à cette origine. Rice, lui, ne trouve que 7 entérocolites primitives sur 111 observations, soit 6 % environ. Enfin les autres auteurs ne spécifient pas s'il s'agit de localisation primitive ou d'atteinte secondaire à un autre foyer infectieux. Dans ces conditions, il est hasardeux d'avancer des chiffres.

Les voies aériennes et la sphère digestive mises à part, les infections se répartissent en plusieurs groupes :

- Les septicémies (respectivement 13, 15 et 5,5 % selon Emery, Arey et Rice). Les germes les plus fréquents sont le staphylocoque, le streptocoque et le colibacille.
- Les méningites (environ 5 %)
- Enfin reste tout un cortège d'affections aussi diverses dans leur nature que dans leurs pourcentages (généralement très faible). Nous ne ferons que les citer : hépatites, polioencéphalites, glomérulonéphrites, coqueluche, rougeole, otites, etc..

2 - Envisageons maintenant le cas des lésions infectieuses dont la découverte ne semble pas suffire à expliquer la mort.

Il est nécessaire devant la modicité de ces lésions de rechercher un mécanisme "d'amplification" expliquant leur léthalité.

Remarquons que cette restriction peut s'appliquer aux infections dont nous avons parlé ci-dessus, puisqu'il existe une disproportion entre des lésions uniquement histologiques et une évolution clinique foudroyante, sidérant littéralement l'organisme.

Mais dans ces cas on retrouve tout de même des désordres histologiques sérieux. Il n'en est pas de même dans certaines observations de Stowens qui ne met en évidence que de très minimes lésions inflammatoires de l'épiglotte, du larynx ou de la trachée, sans autres localisations. La confusion est portée à son comble par le fait que les cultures entreprises après prélèvement sont presque toujours négatives tant sur le plan bactériologique - où seule pousse une flore banale - que sur le plan virologique - où rien ne pousse. Cependant le rôle de l'infection virale semble prépondérant dans ces cas (Travaux de Gold, Carver, Heineberg et Adelson). Ceci sera démontré lorsque nos moyens d'isoler et de cultiver les virus seront plus perfectionnés. Ce sont ces aspects qui nous ont conduits à chercher les mécanismes associant de si minimes causes à des effets si graves qu'ils peuvent entraîner le tableau de la mort subite.

3 - Principaux mécanismes entraînant la mort subite d'origine infectieuse.

A - L'hypo γ -globulinémie invoquée par Spain est très vraisemblable et démontrée par les dosages effectués par cet auteur. Elle peut expliquer la fulmination de l'infection.

B - Les déséquilibres neuro-végétatifs :

Ils peuvent provoquer des réponses inattendues de l'organisme aux agressions microbiennes.

On sait combien est préoccupant le problème des surinfections chez les enfants asthmatiques. La moindre rhinopharyngite étant fréquemment à l'origine de crises, tout particulièrement chez le nourrisson. Chaque épisode infectieux aggravant par ailleurs l'asthme. Lelong montre que sur 340 nourrissons asthmatiques 185, soit en gros 55 % ont vu leur crise se déclencher après

une rougeole ou une coqueluche. Pershkin déclare que la coqueluche, à elle seule, inaugure 15 % des asthmes infantiles.

L'explication proposée par Halpern fait intervenir l'allergie microbienne : les substances polysaccharidiques bactériennes seraient allergènes par elles-mêmes. De plus il peut y avoir parfois des réactions croisées avec les anti-corps provoqués par d'autres allergènes de nature chimique voisine. Dans ce cas les substances bactériennes se comportent en haptènes. Les germes le plus fréquemment en cause seraient les staphylocoques pathogènes, le streptocoque hémolytique et le pneumocoque.

Une autre explication proposée par Pershkin repose sur : l'observation de la plus grande fréquence des crises d'asthme après l'épisode infectieux, quand se forment les anti-corps sériques. L'auteur pense qu'il y a alors rupture de l'équilibre humoral habituel augmentant la susceptibilité réactionnelle de l'organisme allergique. C'est aussi la conclusion de Tiffeneau "Les infections abaissent le seuil d'hyperexcitabilité cholinergique, mettant ainsi la bronchoconstriction à la portée de faibles stimuli et aggravant ainsi l'asthme.

Or tous ces processus peuvent vraisemblablement intervenir avec une force et une brutalité variables, parfois très grandes au point de bouleverser l'organisme entier et d'entraîner la mort brutalement.

C - Le rôle de l'immaturation du système nerveux central :

Il est rapporté par Stowens. cette explication repose sur la constatation de la prédilection des morts au berceau pour les prématurés dont le système nerveux est encore imparfait. On sait que la substance réticulée mésencéphalique intervient

dans la régulation des réflexes. Cette substance réticulée subit un contrôle cortical modérateur. Chez le prématuré, le cortex, immature, ne peut assurer son rôle, il se produit alors une potentialisation des réponses réflexes de la substance réticulée. Suivant cette hypothèse, le point de départ réflexogène pourrait être un minime foyer infectieux respiratoire, voire même quelquefois un stimulus externe.

Ces réflexes potentialisés agiraient sur tous les organes mais seraient particulièrement perceptibles au niveau du poumon du fait de la texture de cet organe.

D - Expérience de Thompson et Fischer

Les auteurs injectent à des souris, en intra-péritonéale, une suspension de staphylocoques pathogènes : Dans 30 % des cas ils obtiennent un épanchement pleural, dans 50 % une congestion pulmonaire avec hémorragies. Mais surtout ils constatent que les souches les plus pathogènes entraînent la mort de l'animal sans qu'on puisse déceler de localisations infectieuses viscérales, autres que le point d'injection, ni même que les prélèvements mettent en évidence une dissémination septicémique.

Ces résultats expérimentaux rejoignent ce que nous disions ci-dessus à propos des observations de Stowens : L'examen histologique montre des lésions inflammatoires de type infectieux, mais toutes les recherches bactériologiques ou virologiques restent négatives

E - Rôle de l'hypocalcémie.

Chez les nourrissons hypocalcémiques, on sait qu'à l'occasion d'une agression infectieuse il se produit fréquemment des convulsions. Dans la genèse des morts subites un processus analogue peut intervenir : l'infection déclenche un bronchospasme ou un laryngospasme. Notons que sur des muqueuses particulièrement susceptibles le

foyer infectieux peut être minime*

Ainsi, actuellement, la recherche des étiologies des morts au berceau donne la toute première place - 50 %/° des décès - aux infections bactériennes ou virales infra-cliniques. Les recherches entreprises montrent le bien fondé de cette opinion. Quant aux processus morbides responsables, si on les soupçonne, il faudra encore de nombreux travaux et des perfectionnement des techniques de laboratoire, pour connaître précisément leurs mécanismes.

CHAPITRE III : LES EMBOLIES INTRA-BRONCHIQUES DE LAIT

On connaît depuis déjà longtemps cette cause des morts au berceau, mais l'étude détaillée de ce phénomène ne remonte qu'à une quinzaine d'années. En 1877 Parrot disait dans sa "Leçon sur l'Asphyxie" : "Pendant le sommeil une régurgitation s'est produite qui a rempli de bouillie la région sus-oesophagienne du tube digestif. Les actes respiratoires, surpris par l'irruption subite et la présence de cette matière irritante à l'entrée du larynx, se sont accomplis d'une manière désordonnée, l'épiglotte ne protégeant plus les voies respiratoires, un flot de chyme dans un mouvement d'inspiration s'y est introduit et par l'obstruction des petites bronches a entraîné la mort." L'auteur conclut alors sur le danger que présente le décubitus dorsal après les repas. Il est curieux - et regrettable - que, malgré l'autorité de Parrot ses conclusions soient tombées dans l'oubli. Il faut attendre 1934 et les travaux de Ribadeau-Dumas pour que la question soit remise à l'étude. Et 1947 verra la publication des travaux de Julien Marie et de ses collaborateurs à qui nous sommes redevables des meilleures analyses de cette question.

1 - Les embolies intra-bronchiques, cause mécanique de mort soudaine.

L'auteur publie trois observations dans lesquelles on est frappé par la soudaineté de la mort.

- Le plus âgé des bébés observés (5 semaines) a, depuis la naissance, des troubles de la succion, de la phonation et de la déglutition occasionnant de l'engouement, le rejet de lait par le nez et des épisodes pulmonaires fugaces. Il entre alors à l'hôpital à l'occasion d'un état toxique grave et meurt.
- La seconde observation concerne un nourrisson de 14 jours qui, depuis la naissance, perd inexorablement du poids par vomissements. La température est normale et la clinique muette. Le jour de l'hospitalisation l'enfant boit ses deux biberons (15h45, et 18h45). Il en vomit une partie. Il refuse le biberon de 2H45 ; prend celui de 6H45, en vomit une partie et est trouvé mort à 7h30.
- La troisième observation est celle d'un nourrisson de 3 semaines atteint de vomissements survenant presque immédiatement après les biberons. La perte de poids est considérable. Là encore l'épisode terminal est complètement ignoré et l'enfant est découvert mort 2 heures après son dernier biberon.

Sauf dans la première observation où les troubles de déglutition existaient depuis longtemps, l'histoire et l'examen clinique ne permettent pas de prévoir une issue fatale si rapide.

Les résultats de l'autopsie sont très surprenant : chez le premier bébé, on retrouve une congestion massive des deux lobes inférieurs des poumons, avec un début de dégénérescence graisseuse

du foie, telle qu'on en observe parfois dans les toxicoses.

L'examen du second bébé, ne montre qu'une congestion des poumons sans spume ni pus, mais accompagnée d'une petite bulle d'emphysème à gauche. Reins et cerveau sont congestifs.

Quant au troisième cas, l'examen autopsique est négatif. Les organes ne présentent aucune altération visible.

Les auteurs confièrent à l'histologiste des coupes des différents organes. L'étude histologique donna des résultats inattendus. Dans les trois cas on constate :

- 1 - L'existence dans certaines bronches et bronchioles d'amas jaunâtres, granuleux, flottant dans la lumière bronchique. Ces amas sont entourés d'une couronne microbienne
- 2 - Un afflux de polynucléaires
- 3 - Une congestion capillaire
- 4 - Dans certains cas, un degré variable de desquamation de l'épithélium bronchique.

La première observation montre en outre des groupes d'alvéoles splénisés avec oedème et suffusions hémorragiques témoignant d'une atteinte parenchymateuse associée d'origine infectieuse. La deuxième observation révèle l'existence de petites zones emphysémateuses. Quant aux autres organes (reins, rate), il s sont dans tous les cas du type congestif.

On se posa alors la question de savoir à quoi correspondaient

ces lésions et ces formations déroutantes. Les auteurs se proposèrent le programme suivant :

- Détermination de la nature de ces embolies intra-bronchiques
- Date de pénétration de ceux-ci
- Conséquences pathologiques de leurs localisations
- Mécanisme de pénétration dans les bronches.

A - Nature des embols

On pouvait penser qu'il s'agissait de lait caillé, car les amas observés :

- prennent la coloration au soudan (colorant des graisses)
- Siègent uniquement dans les territoires desservis par certaines bronches
- Ne s'accompagnent pas de lésions inflammatoires et n'ont pas leur origine dans la fuite des graisses pulmonaires (lipodiérèse)

Chez le cobaye vivant, l'injection intra-trachéale de lait provoque des lésions tout à fait semblables.

Au total, "le caractère soudanophile, les similitudes morphologiques, topographiques après injection de lait dans le poumon de cobaye vivant autorisent à croire qu'il s'agit de lait".
(J. Marie).

B - Date de la pénétration du lait

Il était important de prouver qu'il ne s'agissait pas de phénomènes agoniques. L'irruption pendant la vie fut démontrée par :

- L'existence d'un emphysème réactionnel (Obs. II et III) qui nécessite pour sa formation la persistance des mouvements respiratoires.
- La présence d'embols plaqués contre les parois jusque dans les zones sous-pleurales : une telle distance parcourue ne peut résulter que de violentes inspirations.
- Enfin l'existence d'une couronne de polynucléaires autour des embols montre que la vie s'est prolongée au moins pendant le temps de leur constitution (le temps de diapédèse est selon J. Marie de 15 minutes)

C - Les conséquences pathologiques

- Soit le déclenchement d'une bronchopneumonie de déglutition (Observation I)
- Soit un ensemble de perturbations multiples par obstruction bronchiolaire intéressant la circulation aérienne, la sensibilité bronchique, la régulation de la circulation pulmonaire, les phénomènes diapédétiques réflexes. Ce bouleversement peut entraîner une mort rapide.

D - Le mécanisme de la pénétration du lait dans les bronches

serait l'aspiration pulmonaire d'une régurgitation gastrique survenue pendant le sommeil.

L'heureuse disproportion entre le nombre de nourrissons atteints de régurgitations et celui des victimes de l'embolie bronchique de lait, donne à penser qu'il faut que soient réunis quelques facteurs favorisants :

- La position sur le dos, ce qui entraîne le reflux de la régurgitation dans le larynx.
- Le volume abondant du vomissement
- La puissance de la contraction gastrique
- La sensibilité laryngée, entraînant un spasme des voies respiratoires et non une quinte expulsive.

2 - Les mécanismes associés à l'obstruction bronchique

Debré, Grumbach, et Caron prennent pour base les travaux précédents et étudient 10 cas d'embolies de lait trouvés parmi 471 autopsies pratiquées de 1947 à 1949;

Les observations se répartissent en deux groupes :

- 1 - D'une part 6 décès survenus après des accidents courts et dramatiques
- 2 - D'autre part, 4 observations d'évolutions prolongées et trompeuses d'accidents pulmonaires infectieux à répétition et de troubles digestifs récidivants.

De ceci on peut retenir :

- Que l'embolie de lait n'est pas toujours mortelle ; ce fut le cas de plusieurs nourrissons du deuxième groupe chez lesquels on pu retrouver des embols d'âges différents.

- Mais que l'embolie bronchique expose cependant à de nombreux risques : la récurrence souvent mortelle, les complications infectieuses locales (bronchopneumonie de déglutition) et à distance, l'embol étant alors la porte d'entrée d'une infection générale.

Il est une autre constatation d'un intérêt particulier dans 5 de ces 10 observations, on trouva, associées à l'embolie intra-bronchique, des lésions hémorragiques diffuses des viscères : une vaso-dilatation gastrique, une hémorragie méningée et 3 infarctus rénaux. Or, ces lésions avaient une grande similitude avec celles que crée le grand choc anaphylactique.

Nous nous trouvons là en présence d'un problème non résolu dont nous entreprendrons l'étude dans les tout prochains chapitres de ce travail

La revue des nombreuses explications proposées par les auteurs modernes dissipe un peu le mystère qui entoure les morts subites du nourrisson. Celles-ci ne sont plus tant impossibles à expliquer qu'impossibles à prévoir.

Il reste pourtant un nombre appréciable de cas sans étiologie; Si ~~Verne~~ et Garrow concluent, fort optimistement, qu'après leurs travaux il n'y a plus de mystère des morts subites, Arey, lui, reste sans conclusion dans 18 cas sur 103 étudiés, Adelson et Kinney estiment à 11 % le pourcentage des morts inexplicables et Stowens même à 88 %!

Mais les buts de la médecine sont plus de prévoir et de prévenir que d'observer et d'expliquer. Toute tentative d'explication doit être comme pour son application à la pratique quotidienne. C'est dans cet esprit que, sous la conduite de notre maître Weill, nous allons nous attacher à l'étude d'une cause de mort subite du nourrisson : le choc anaphylactique par les protéines du lait.

IV - PARTIE

LE CHOC ANAPHYLACTIQUE MORTEL

PAR LES PROTEINES DU LAIT DE VACHE

Marfan, dans le *Traité de l'allaitement des enfants* (1930), consacre un chapitre aux intolérances au lait de vache qui lui semblent particulièrement fréquentes. Laroche et Richet fils ayant démontré la possibilité de l'anaphylaxie alimentaire, il attribue à celle-ci différents tableaux cliniques. En particulier la grande anaphylaxie qui quelques minutes après la prise du biberon, se traduit par une pâleur intense avec tendance syncopale, une brusque hyperthermie à 39 - 40°, des vomissements et parfois une éruption urticarienne.

Ces accès aigus surviennent à chaque biberon et peuvent s'accompagner de troubles digestifs quelques fois très graves, dysentériques voire cholériformes. Dans quelques cas il existe des crises de coryza ou d'asthme. Enfin quatre fois la mort survient immédiatement après la prise du biberon.

Marfan et E. Weill firent, des recherches sur les mécanismes

de cette intolérance qui les conduisirent à traiter leurs malades par désensibilisation. Ils injectaient par voie sous-cutanée des doses de lait bouilli progressivement croissantes'

Malheureusement ces travaux ne furent pas poursuivis. Quant aux rapports possibles de ces manifestations anaphylactiques avec la mort soudaine du nourrisson, l'étude n'en fut entreprise qu'en 1960 en Angleterre. A notre connaissance il n'y a pas en France de recherches sur ce sujet, aussi serions nous heureux que, si modeste soit-elle, notre travail apporte sa contribution aux études à venir.

CHAPITRE - I

PLACE DU CHCC ANAPHYLACTIQUE

DANS LE CADRE DE L'ALLERGIE. ETUDE DE SES MECANISMES

I - GENERALITES

L'introduction d'un antigène dans l'organisme produit une réaction de formation d'anticorps qui aboutit, suivant le cas, à deux résultats distincts.

- Dans certains cas à l'immunisation : l'anticorps formé neutralise le même antigène réintroduit ultérieurement.
- Les autres fois il se produit une "réaction autre", une sensibilisation : c'est la réaction allergique. Dans ce cas, l'antigène dont la réintroduction est si mal supportée peut être appelé "Allergène".

Les allergènes, sont des substances essentiellement protéïques de poids moléculaire élevé. Mais il n'en est pas toujours ainsi, ils peuvent être de nature polysaccharidique, voire même lipidique. Parfois l'allergène est incapable d'agir par lui-même. Il lui faut pour entraîner une réaction, se fixer auparavant sur une molécule protéïque. Cette combinaison, seule, a un pouvoir allergisant. La substance étrangère à l'organisme est alors appelée "Haptène". Remarquons que c'est à la spécificité de l'haptène qu'est due la spécificité de l'anticorps correspondant.

II - CLASSIFICATION

Mais en tout cas l'introduction d'un allergène dans l'organisme produit une série de réactions locales et générales dont les manifestations cliniques sont classées en deux groupes. Les réactions immédiates et les réactions retardées.

En fait Wolfrom, Denis et Lauge choisissent un critère plus précis pour distinguer ces deux groupes :

- Les réactions immédiates seraient nécessairement liées à l'existence d'un anticorps circulant dans le sérum.
- Les réactions retardées, elles, ne possèderaient pas cet anticorps circulant, mais mettraient en jeu des anticorps localisés "au point d'attaque".

Cette nouvelle classification est superposable aux anciennes notions de réaction ou allergie humorale (immédiate) et de réaction ou allergie tissulaire (retardée).

Les réactions immédiates groupent :

- L'anaphylaxie et le choc anaphylactofide

- L'anaphylaxie cutanée
- Le phénomène d'Artus
- Le groupe des allergies humaines.

Les réactions tardives, dont nous ne reparlerons pas, comprennent l'hypersensibilité des états infectieux, l'allergie de contact, le granulome allergique.

1 - Le choc anaphylactique vrai

C'est une réaction brutale survenant lors de la deuxième injection d'antigène, chez un animal préalablement sensibilisé par une première injection de ce même antigène; (injection préparante, puis injection déclenchante).

Chez le cobaye on observe un état de choc avec prostration convulsions, gêne respiratoire, toux, éternuements, prurit et relâchement sphinctérien. La mort survient en 2 à 5 minutes.

Chez l'homme les manifestations sont analogues avec contraction des muscles lisses, hypothermie, hypotension, bradycardie, augmentation de la perméabilité capillaire, incoagulabilité, leucopénie.

Le mécanisme serait la libération dans le sang et les tissus de substances pharmacologiquement actives. Différentes substances ont été tour à tour incriminées :

- Toxogénine de Richet
- "La substance toxique" de Nicolle libérée par albuminolyse

- On a aussi mis en cause un effet purement physique créant une perturbation de l'équilibre colloïdal des humeurs : la colloïdoclasie. Les métabolites, qui résultent de cette dégradation, agiraient sur les terminaisons nerveuses et les capillaires, déterminant ainsi le choc hémoclasique.

On pense actuellement que les manifestations anaphylactiques sont plus particulièrement liées à deux substances : l'acétyl-choline, principe vaso-dilatateur et hypotensif, pour Nicolle ; l'histamine du système réticulo-endothélial pour Parrot.

Il se peut d'ailleurs que d'autres substances interviennent également : Sérotonine, Héparine, SRS (slow reacting substance), mais leur mode d'action n'est pas encore déterminé.

Quant à leur lieu de formation, il semble qu'il s'agisse du système réticulo-endothélial (principalement mastocytes) et peut être des éosinophiles (Wolfson)*

La libération de ces principes est déterminée par le complexe antigène-anticorps, mais on peut déclencher des chocs cliniquement très voisins au choc anaphylactique par les substances histamino-libératrices (chocs anaphylactoïdes).

2 - Les chocs anaphylactoïdes

surviennent sur l'animal non-allergique (non sensibilisé) par injection de substances histamino-libératrices. C'est donc un choc anaphylactique de première injection sans participation à sa formation du complexe antigène-anticorps. Il semble bien qu'il s'agisse du "choc peptonique" de Kraus.

3 - L'anaphylaxie cutanée

avec oedème et cellules éosinophiles est la conséquence d'une libération locale d'histamine chez un sujet sensibilisé dont la peau est mise au contact de l'allergène spécifique (Principe de la réaction de Prausnitz-Kützner)

4 - Le phénomène d'Artus

C'est une sensibilisation de plus en plus forte à des injections sous-cutanées d'antigènes protéiques. Cette sensibilisation progressive s'accompagne d'une élévation parallèle du taux des anticorps précipitants. Le taux de ceux-ci est en rapport direct avec la violence des réactions dont le paroxysme survient quelques minutes après l'injection. Le mécanisme de ce phénomène ne doit rien à l'histamine mais est la conséquence de la formation de précipités vasculaires entraînant des lésions de l'endothélium des vaisseaux.

Le phénomène d'Artus diffère donc de l'anaphylaxie par sa date d'apparition ses caractères histologiques, et sa physiologie.

5 - Pathologie observée chez l'homme

Ce sont - en dehors du grand choc anaphylactique - l'asthme le coryza spasmodique, l'urticaire et l'eczéma atopique.

Notons que ces entités cliniques se rapprochent de l'anaphylaxie mais en diffèrent par quelques points : la quantité minime d'antigène, la nature de l'anticorps (Réagine), l'influence des facteurs génétiques, enfin la nécessité d'un organe de choc.

C'est dire combien il est délicat de rapporter des notions purement expérimentales aux observations de la clinique.

III - EN CONCLUSION

L'anaphylaxie est caractérisée par un ensemble de réactions brutales d'hypersensibilité, survenant chez un sujet préalablement sensibilisé, lors d'une réinoculation avec passage dans le sang du même antigène.

Ces réactions sont soumises à plusieurs conditions :

1 - Elles doivent être brutales, immédiates après l'injection déchaînante

2 - Il doit exister un intervalle de temps entre l'injection sensibilisante et l'injection déchaînante (au minimum 7 à 10 jours)

3 - La sensibilisation doit être transmissible par le sérum d'un organisme à un autre. Cela nécessite la présence d'anticorps sériques.

Ce phénomène peut exister sous les différentes formes que nous avons rapportées, mais la plus typique, la plus pure, correspondant le mieux à l'esprit de la définition est le "choc anaphylactique vrai".

Quant à l'intervention d'un mécanisme de choc anaphylactique dans la genèse des morts soudaines et imprévues, il faut se rappeler ce que nous avons vu à propos des embolies intra-bronchiques de lait. Les observations de J. Marie ne peuvent conclure de façon définitive sur le mécanisme de la mort, l'asphyxie massive ne

peut être mise en cause. Les embolies intra-bronchiques, en dehors des cas de surinfection massive, entraînent des modifications de la physiologie du poumon avec laryngo spasme qui provoquent la mort.

Les travaux de Debré (1951), sur le même sujet, ont abouti à des découvertes similaires. Mais déjà l'attention des auteurs est attirée par un point particulier. Ils trouvent en effet, outre des lésions pulmonaires, des lésions viscérales hémorragiques diffuses qui rappellent, disent-ils, celles observées dans le grand choc anaphylactique. Mais là s'arrête leur pensée.

En 1954, Barret suggère que la mort est peut-être due au shock provoqué par l'absorption du lait ou de ses dérivés au niveau des poumons. Comme on le voit, cette suite de travaux illustre l'établissement d'une théorie homogène. Son élaboration est le résultat de constatations faites par des auteurs très différents, chacun apportant ce qui permet au suivant d'aller plus avant et enfin d'aboutir. Les travaux de Parish, en 1960, seront cet aboutissement. Dès lors nous quittons le champ des observations anatomo-pathologiques et des hypothèses pour entrer dans la phase expérimentale du problème.

CHAPITRE - II

ETUDE EXPERIMENTALE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE PAR LES PROTEINES DU LAIT DE VACHE ET DES CONDITIONS DE LA MORT QUI S'ENSUIT.

Cette étude expérimentale est réalisée en 1960 par WE Parish, A.M. Barrett, RRA Coombs et Mavis Gunther de la section de pathologie de l'Université de Cambridge. Ceux-ci partent de l'hypothèse que la mort subite peut être due chez des enfants sensibilisés

aux protéines du lait de vache à une régurgitation avec passage intra-bronchique du contenu gastrique. Ce contact avec les muqueuses respiratoires joue le rôle de l'infection déchaînée. Le volume de la régurgitation peut être minime en regard de son mode d'action. Pour que cette hypothèse soit valable et contrôlable, il faut être sûr, au départ, que les enfants nourris au lait de vache développent des anticorps circulants. Dès 1923, Anderson, et Schloss découvrent que des enfants atteints de troubles digestifs de nature diverse, possèdent dans leur sérum des précipitines anti-lait. Clein, en 1958, montre que 6 % environ des enfants peuvent devenir allergiques au lait de vache et développer des précipitines à des taux facilement dosables. Enfin Halpern, en 1961, permet de comprendre le mécanisme de cette sensibilisation. Chez 77 % de nourrissons normaux dont l'âge varie de 1 à 12 semaines, il retrouve de la caséine non dénaturée dans le sang circulant une heure après la prise du biberon. Ainsi le passage à chaque biberon des protéines du lait, ou tout au moins de l' α -caséine, est un phénomène quasi constant et physiologique. L'intérêt des travaux d'Halpern est considérable puisque la démonstration de ce passage répété dans le sang, en dehors de toute condition pathologique, explique facilement le nombre élevé de nourrissons sensibilisés et le mécanisme même de cette sensibilisation.

1 - Principes et méthodes d'étude

Par diverses expériences on a recréé cette sensibilisation spécifique et recherché ses rapports avec la mort soudaine et imprévue

1 - L'administration de 0,25 ml de lait de vache dans la trachée d'un cobaye normal (non sensibilisé) ne produit aucun résultat.

2 - Par contre, des cobayes, sensibilisés par injection intrapéritonéale de 1 ml de lait de vache faite une quinzaine de jours auparavant, présentent un tableau bien différent : Il se produit un choc anaphylactique vrai entraînant la mort de l'animal. Il est vrai que les conditions bruyantes de cette mort n'ont pas de rapport avec la mort silencieuse des enfants au berceau.

3 - Si l'on complète l'expérience en anesthésiant légèrement les animaux (par le Nembutal) de façon à simuler le sommeil de l'enfant les effets sont une nouvelle fois différents : Immédiatement après l'introduction du lait dans le larynx, l'animal s'arrête de respirer sans aucun signe de lutte. La mort survient parfois tout de suite, mais la plupart des animaux présente de profondes inspirations à des intervalles de 10 à 30 secondes pendant un temps variable. Puis la mort survient, précédée d'une courte période de respiration rapide et de plus en plus superficielle. Enfin, dans certains cas, les animaux halètent pendant 20 à 60 minutes avant que se produise la mort ou, parfois, que la respiration normale reprenne son cours.

Les constatations anatomo-pathologiques chez les animaux décédés sont tout à fait superposables à celles observées chez les enfants frappés de mort subite (cot-deaths).

Ces constatations ont permis aux auteurs d'effectuer un rapprochement avec les faits observés en clinique, en suivant un programme d'étude précis :

1 - Ils recherchèrent le taux sérique des anticorps anti-lait respectivement dans le sérum d'enfants décédés et dans celui d'un groupe témoin.

2 - Ils employèrent le contenu gastrique d'enfants décédés, nourris antérieurement au lait de vache, pour sensibiliser leurs cobayes et réaliser secondairement le choc anaphylactique.

3 - Ils étudièrent les différentes fractions protéïques du lait au point de vue de leur léthalité respective.

4 - Enfin, ils comparèrent les aspects anatomo-pathologiques des lésions chez les cobayes et les enfants.

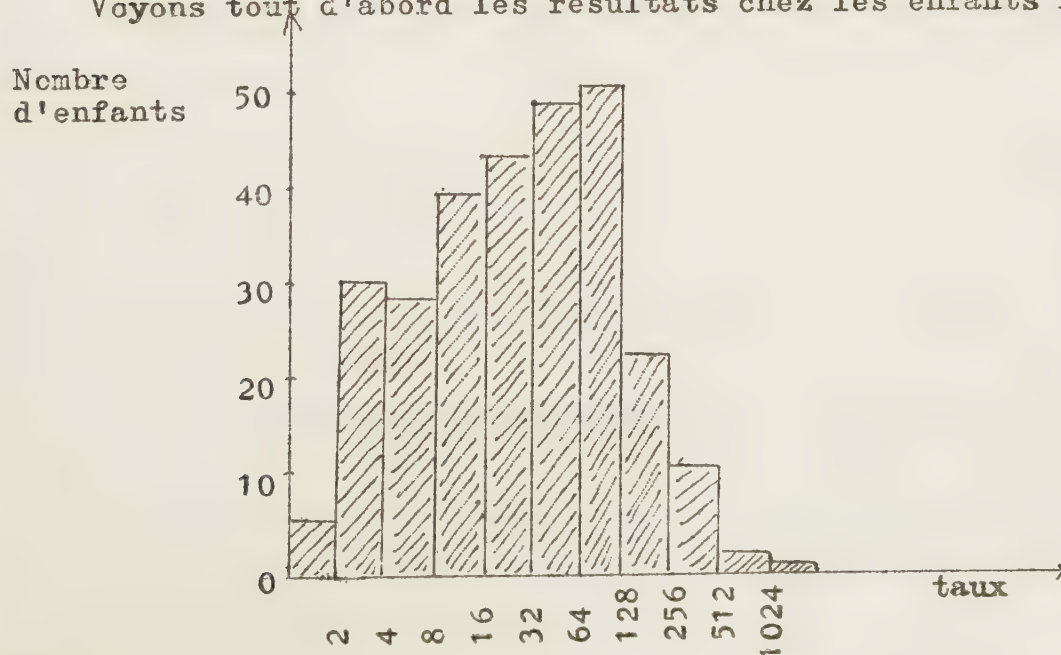
2 - Recherches des anticorps anti-lait chez les enfants nourris au lait de vache.

Dans le tableau ci-dessous reproduit d'après Parish, le groupe étudié comporte 286 enfants normaux (.) et 24 enfants décédés au berceau (*).

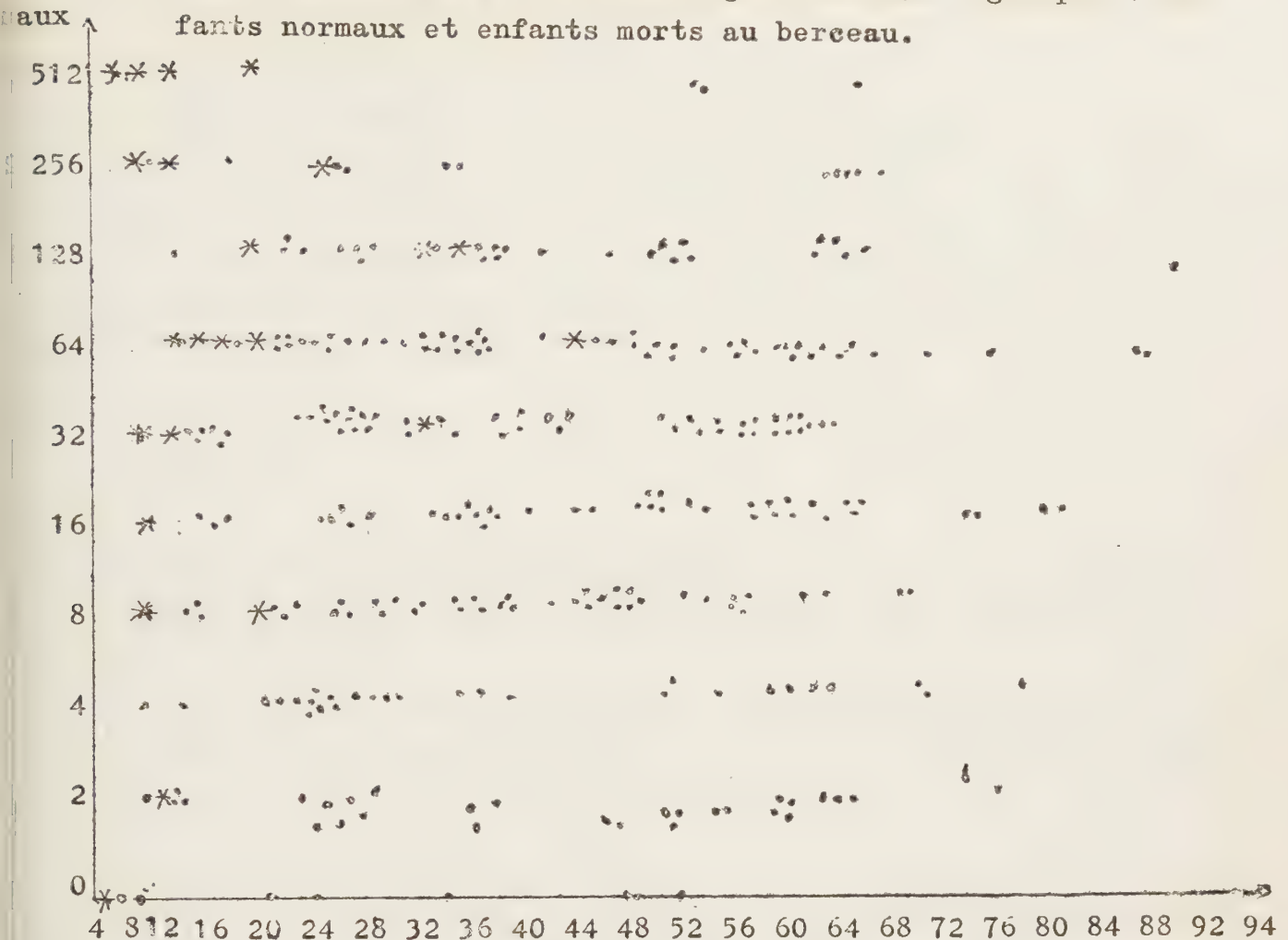
Le groupe des enfants normaux choisis au hasard, comporte 32 % de sujets nourris au lait de femme.

L'alimentation des autres est à base de lait en poudre.

Voyons tout d'abord les résultats chez les enfants normaux



Taux d'anticorps à différents âges dans les 2 groupes : enfants normaux et enfants morts au berceau.



On peut constater : Age en semaines

- Qu'il n'y a que 7 enfants normaux sur 286 qui présentent un taux nul de précipitines (2,4 %).
- Que 181 enfants normaux ont des taux supérieurs à 16 - ce qui est déjà appréciable - soit 63 %.
- 42 ont un taux supérieur à 128 soit 14,5 %
- On peut donc fixer la moyenne du taux aux environs de 64
- En ce qui concerne les décès, les plus nombreux sont au-dessus de 64 (16/25) et surviennent avant le premier mois (21/24).

Ainsi l'existence de précipitines anti-lait est un phénomène courant chez les nourrissons nourris au lait de vache, ceci en dehors même de toute manifestation pathologique. D'autres part les manifestations anaphylactiques sont généralement liées à un taux d'anticorps plus élevé que la moyenne. Enfin ces manifestations semblent survenir tôt.

On peut constater l'accord de cette statistique avec celle d'Halpern.

3 - Effets du contenu gastrique de nourrissons morts dans des conditions suspectes d'anaphylaxie sur les cobayes sensibilisés.

Les cobayes sensibilisés (Cf. supra) et anesthésiés reçurent 0,25 ml du contenu gastrique d'enfants morts au berceau, antérieurement nourris au lait de vache.

ENFANTS	COBAYES SENSIBILISES		COBAYES NON SENSIBILISES . .	
	Morts	Réactions	Morts	Réactions
I âge 2 sem.	4/5	1/5 +++	0/5	1/5 +
II âge 4 sem.	3/5	2/5 } ++ 0	0/5	0
III âge 8 sem.	4/4		0/4	0
IV âge 22 sem.	4/5	1/5 ++	0/5	1/5 ++

+++ : Gros troubles respiratoires

++ : Troubles évidents, mais sans gravité

0 : Pas de réponse

Les animaux décédés moururent dans les conditions exposées plus haut. Le contenu gastrique de ces enfants est donc anaphylactisant pour les animaux sensibilisés avec une très forte létalité (15 morts sur 19 animaux). Quant aux animaux non sensibilisés ils ne réagissent pas ou très faiblement (2 sur 19).

4 - Effets des diverses fractions protéiques du lait de vache sur le cobaye sensibilisé.

Un groupe de cobayes est sensibilisé par une injection intrapéritonéale de lait en poudre à 2 °/°. Au 69^e jour, ils reçoivent, sous anesthésie légère 0,25 ml d'une solution :

- Soit de protéines totales de lait en poudre à 10 °/°
- Soit de caséine à 1 °/°
- Soit d' α -lactalbumine à 1 °/°
- Soit de β -lactoglobuline à 1 °/°

par groupe de 5 cobayes

Les résultats figurent dans le tableau ci-après :

D : Décédé

- + : Un ou deux signes d'embarras respiratoire léger
- ++ : Troubles évidents mais sans gravité
- +++ : Gros troubles respiratoires reversibles

TITRES EN ANTICORPS						
Cobayes	Antigènes	Proteines totales	Caséine	α -lacta	β -lacto	Effet Clinique
1	Lait en poudre 10/o Protéines	16				++
2		16				D
3		32				+++
4		16				D
5		0				D
1	α -caséine 10/o ;	8	16			D
2		16	16			++
3		128	64			D
4		16	16			D
5		16	16			D
1	β -lactalb. 10/o	8		0 0 0 0 0		+
2		32				+
3		32				+
4		8				W
5		16				0
1	β -lactoglob. 10/o	16			0	D
2		8			0	++
3		4			0	D
4		64			32	D
5		64			4	D

Résultats :

- α caséïne 4 décès
 1 réaction forte

- lait total 3 décès
 2 réactions fortes

- α lactalbumine 3 réactions légères
 1 réponse négative

- Au 69^e jour seuls[^] persistent les anticorps de la caséïne, de la β lactoglobuline. Ceux de l' α -lactalbumine ont disparu

Ainsi, la caséïne et le lait total sont aussi actifs et leurs anticorps persistent tout à fait, entraînant nombre de morts. La lactoglobuline réagit de la même façon mais ses anticorps sont inconstamment mis en évidence. Enfin l' α lactalbumine n'entraîne que des réactions bénignes et ses anticorps disparaissent relativement vite.

Ces résultats rejoignent les conclusions de Ratner et de Lars HAMSON qui, chacun de son côté, insistent sur la responsabilité des allergènes α -caséïne et β -lactoglobuline dans la production des allergies au lait.

On a vérifié l'existence de résultats semblables chez les nourrissons nourris au lait en poudre.

On choisit 10 enfants possédant un taux de précipitines compris entre 16 et 512. On leur prélève un peu de sang dont le sérum est étudié in vitro avec des suspensions d' α -caséïne, d' α -lactalbumine et de β -lactoglobuline. Les résultats furent les suivants.

SÉRUMS	TAUX D'ANTICORPS				
	lait en poudre	Caséine	α -lactal bumine	β -lacto	Albumine de plasma bovin
1	64	64	128	0	0
2	16	0	128	0	0
3	256	128	128	0	0
4	128	64	512	0	0
5	512	256	128	0	128
6	256	128	512	0	128
7	32	32	256	0	32
8	256	32	1000	0	1000
9	128	128	512	0	512
10	32	8	128	2	64

Comme précédemment, le taux des anticorps au lait entier est élevé. Il en est de même pour la caséine. Par contre, et à l'inverse des résultats précédents, les taux des α -lactalbumine sont élevés alors que ceux observés chez les cobayes étaient nuls.

Enfin, on remarquera que, là encore, les titres d'anticorps anti β -lactoglobulines sont nuls.

Cette dernière constatation appelle une remarque : Dans l'expérience précédente, où les anticorps semblaient absents, les réactions cliniques existaient. Il doit donc s'agir d'un artefact gênant dû à la solubilité de la β -lactoglobuline ; en

effet, on peut la mettre en évidence dans la fraction soluble du lait sec reconstitué.

Bref les grands allergènes chez le nourrisson sont le lait total reconstitué et la caséine. L' α -lactalbumine bien que très abondante ne semble produire que des réactions légères. Enfin la β -lactoglobuline conserve ses propriétés très fortement allergisante dans la fraction soluble, alors qu'à l'état natif, isolée, elle ne réagit pas avec le sérum.

5 - Examen histopathologique des cobayes - Comparaison avec les observations humaines.

Les lésions histopathologiques observées chez les cobayes sont toutes identiques, que le décès soit dû au choc anaphylactique provoqué par le lait total, la caséine ou la β -lactoglobuline.

- Il existe une congestion généralisée du poumon avec quelques plages de collapsus partiel d'exsudat séreux ou de transudat oedémateux
- On observe une infiltration cellulaire dans les zones oedématisées péri-bronchiolaires et dans le tissu conjonctif péri-artériolaire.

Les éléments infiltrés sont des cellules mononuclées : pour la plupart des macrophages, un certain nombre de lymphocytes et dans quelques cas des plasmocytes ; fort peu de polynucléaires.

- Un aspect particulier et fréquent est la desquamation d'un grand nombre de cellules de l'épithélium bronchique. Ces cellules sont entières, intactes, apparemment

n normales, envahissant la lumière des bronchioles.

Les lésions trouvées chez les animaux sensibilisés, anesthésiés et décédés, après inhalation d'une fraction de contenu gastrique d'enfants morts sont en tous points identiques à celles de cobayes sensibilisés directement par le lait en poudre. Cependant on observe un nombre plus grand de polynucléaires, en majorité éosinophiles. L'on voit également une congestion trachéale avec éosinophiles, mais pas de desquamation épithéliale de ce conduit.

Il est intéressant de noter que ces lésions trouvées chez les cobayes sont tout à fait semblables à celles observées dans les cas humains de mort soudaine, décrits par Barnett (1954° et Stewart (1957) : "Les poumons des sujets décédés au berceau sont habituellement congestifs, l'engorgement des capillaires est souvent accompagné d'œdème, de petites hémorragies, de foyers de collapsus partiel et d'un accroissement du nombre des macrophages dans les alvéoles. Les parois bronchiques sont infiltrées de lymphocytes et de plasmocytes ; il y a également un très petit nombre de polynucléaires. On voit couramment une desquamation de l'épithélium bronchique qui est souvent du type décrit par Bodian et Heslop (1956) qui pensaient que la présence dans les bronches d'un grand nombre de cellules desquamées engluées dans du mucus était caractéristique des morts au berceau, quoique cet aspect ne fût pas constant". (Cité d'après Parish).

Nous avons vu que chez le cobaye, cette production muqueuse n'est pas retrouvée : il s'agit en fait d'une incidence anatomique puisque ces animaux ont moins de glandes mucipares que l'homme.

6 - De ces faits décrits, nous pouvons retenir certaines conclusions intéressantes :

- a - La mort soudaine et silencieuse par choc anaphylactique aux protéines du lait de vache est chose vérifiée.
- b - Caséïne et β -lactoglobuline, le plus souvent, seraient responsables de cette mort.
- c - La quantité de lait aspiré dans les poumons peut être très minime, ce qui explique que l'on ne retrouve pas l'aspect "d'embolie de lait intra-bronchique".
- d - A ce propos se pose le problème des relations de ces embolies avec le choc anaphylactique. Debré, Grumbach et Caron avaient pressenti la nature anaphylactique des hémorragies viscérales diffuses qu'ils avaient observées. De plus les lésions pulmonaires ont dans les deux cas des similitudes remarquables. Aussi pensons-nous que l'anaphylaxie a peut être été la cause de ces "perturbations multiples... et du bouleversement pouvant entraîner la mort..." dont parlent les auteurs. C'est là une hypothèse que les travaux exposés ci-dessus rendent plausible.
- e - Le mécanisme de la mort anaphylactique pourrait être le suivant : chez les bébés la sensibilisation s'effectue selon le mécanisme d'Halpern : les protéines passent dans le sang à travers le tube digestif. Cette sensibilisation est surtout fréquente et importante pour la caséïne et la β -lactoglobuline. Dans certains cas s'établit au niveau de l'appareil respiratoire une hypersensibilité tissulaire. Le poumon est alors promu au rang d'organe de choc et, lors d'une régurgitation, le choc anaphylactique se produit, entraînant

la mort dans des conditions de soudaineté, d'imprévisibilité et de silence qui sont des caractéristiques des morts au berceau.

La particulière sensibilité des poumons aux manifestations anaphylactiques s'explique par les conditions anatomiques de cet organe (Wolfson et Denis). "La grande surface alvéolaire peut mettre en contact les anticorps fixés sur la muqueuse bronchique ou les cellules alvéolaires avec une grande quantité d'allergènes ; la mobilité pulmonaire accroît encore ce facteur de diffusion ; la vascularisation, d'autre part, (aussi bien bronchique que pulmonaire) facilite l'apport des anticorps circulants et par voie de conséquence favorise probablement la fixation de ces substances sur les cellules. La présence voisine de chémo-récepteurs très influençables par les variations chimiques du sang, la réponse hypersensible de l'innervation pulmonaire aux différents agents pharmacodynamiques donnent encore à cet organe ce caractère tout à fait privilégié. Il est enfin curieux de constater que la bronche est hyperexcitable sous l'effet de l'histamine et des médiateurs chimiques libérés au cours de la réaction antigène-anticorps et que le spasme bronchique cède justement à l'adrénaline dont l'effet est ici en opposition avec son mode d'action habituel".

La fixation de ces anticorps au niveau des cellules de la muqueuse respiratoire est démontrée par l'expérience de Hawkins et Herxheimer : une pièce opératoire obtenue après lobectomie chez un malade allergique présenta au contact de poussière et de pollen un phénomène de Schultz Dale typique (Broncho-constriction et hypersecrétion muqueuse) Quant au mécanisme de fixation, nous n'en connaissons pratiquement

rien. Il semble cependant que le temps nécessaire à la fixation des anticorps est d'autant plus faible que le taux des anticorps circulants est plus élevé (Kabat et Benacer-raf).

Enfin interviennent divers facteurs dont il est difficile de rendre un compte exact mais qui ont un rôle démontré : abaissement du pouvoir sérique de captation de l'histamine et abaissement du seuil de sensibilité cholinergique pulmonaire (étudié par Tiffeneau).

En résumé : l'antigène (protéïnes du lait inhalé) se fixe sur les anticorps fixés au niveau des cellules du tractus respiratoire, réalisant un complexe qui libère de l'histamine et d'autres produits pharmacologiquement identiques, responsables du choc.

CHAPITRE III

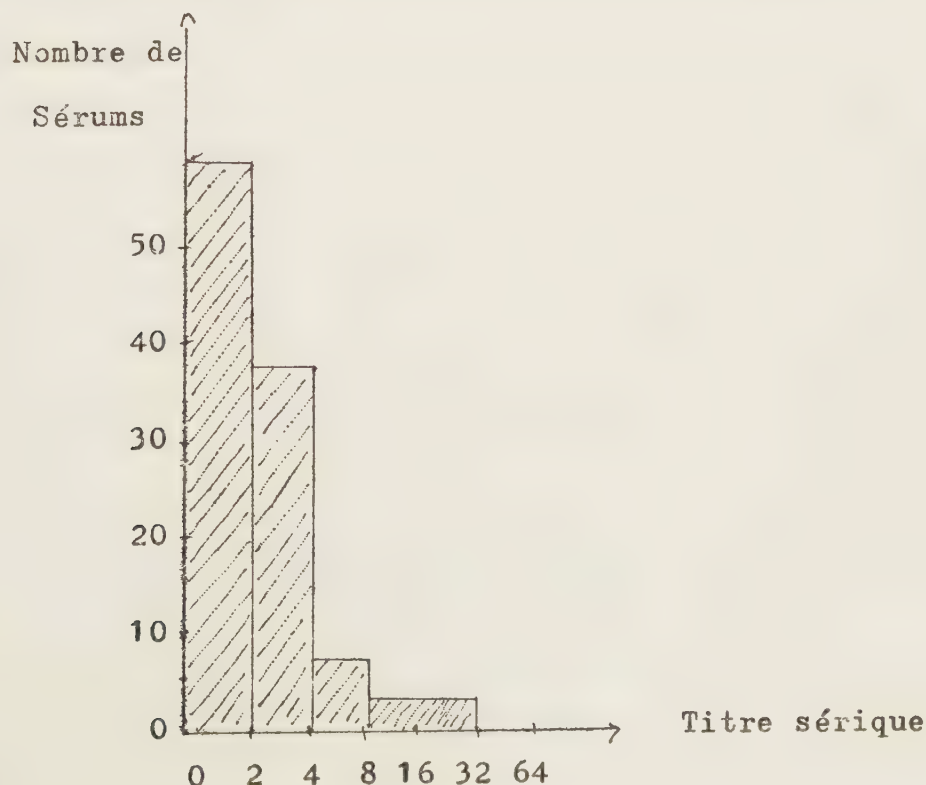
CONSIDERATIONS SUR L'EXISTENCE DES PRECIPITINES ANTI-LAIT DANS LA POPULATION INFANTILE : ETUDE DES FACTEURS DE VARIATIONS : L'ALLAITEMENT AU SEIN ET LES MODIFICATIONS INDUSTRIELLES DU LAIT.

On conçoit immédiatement, après les études précédentes, qu'il y a une très heureuse disproportion entre la grande fréquence des précipitines anti-lait - terrains prédisposants - et le petit nombre des morts au berceau (encore qu'une statistique anglaise fasse état de 20 % de "cot-deaths" sur le total des morts d'enfants en 1955).

Nous pensons que cet état de chose est dû à plusieurs facteurs :

- Bien entendu en premier lieu : le terrain. En effet on ne saurait dire actuellement que le taux d'anticorps reflète complètement, à lui seul, une prédisposition inéluctable à la mort anaphylactique. Il doit exister bien d'autres facteurs que nous ne connaissons pas encore mais dont la conjonction est indispensable. Nous ne pouvons en dire plus.
- En second lieu l'allaitement au sein même temporaire - comme cela se pratique souvent - doit jouer un rôle déterminant.
- Enfin, les modifications industrielles des laits qui entraînent des variations d'antigénicité par rapport au produit de base.

1 - Etude du taux des précipitines chez le nouveau-né



Le sang de 96 nouveaux-nés est étudié.

On voit que le taux de précipitine est pratiquement nul à l'exception de 2 cas où il est supérieur à 4.

C'est donc une preuve que l'enfant forme lui-même ses précipitines au contact de l'allergène.

car ceci est d'un intérêt considérable car deux conséquences en découlent :

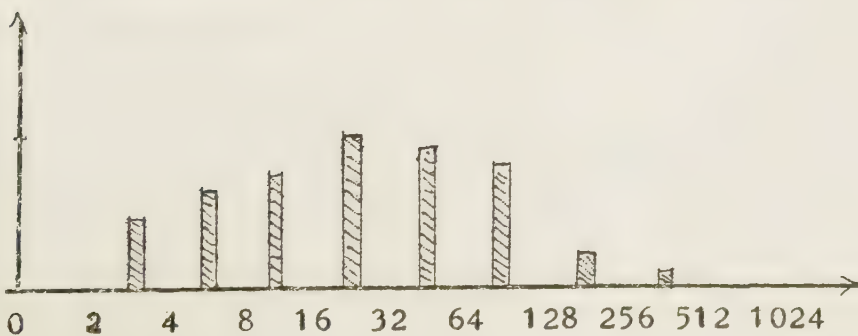
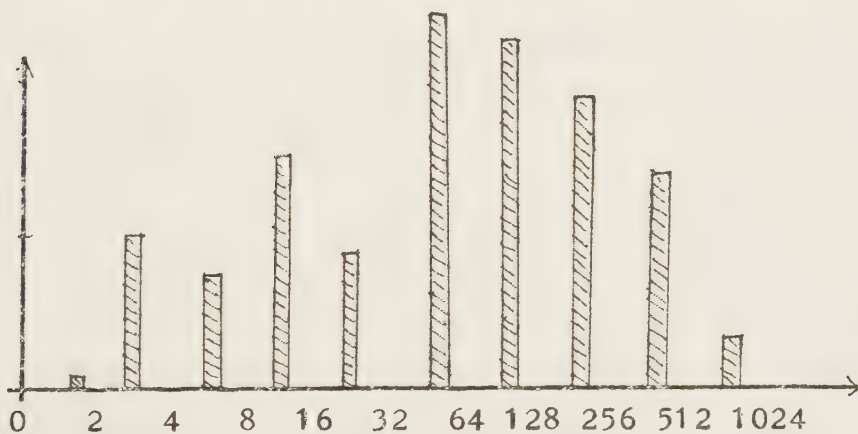
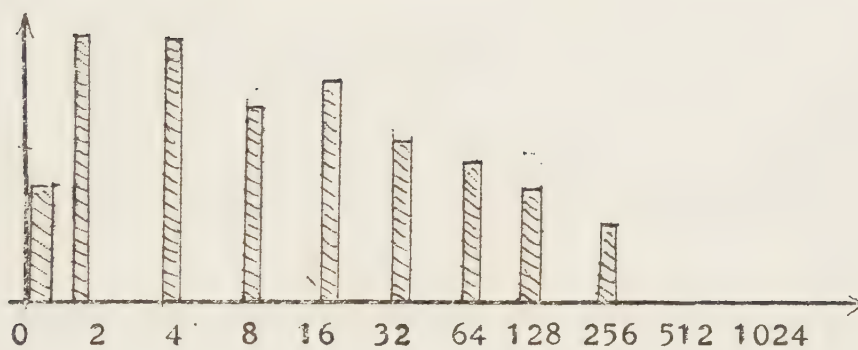
1 - C'est la preuve que l'enfant forme lui-même ses précipitines au contact de l'allergène alimentaire. Des possibilités de formation d'anticorps chez les bébés sont donc bien plus importantes qu'on ne le pense généralement. Par ailleurs la formation des anticorps est précoce.

2 - On sait la plus grande sensibilité aux infections des nourrissons élevés au lait de vache que de ceux allaités au sein. L'incessante stimulation antigénique des protéines du lait entraîne la formation d'anticorps spécifiques. Cette stimulation constante et forte absorbe les possibilités de synthèse de l'organisme et lorsque survient une infection, celui-ci n'est pas capable de fournir d'effort supplémentaire pour la synthèse de globulines immunes. Il s'ensuit des défaillances du terrain qui ne se rencontrent pas chez l'enfant au sein dont tout le potentiel de production d'anticorps peut se développer au bénéfice des globulines immunes.

2 - Influence du mode d'alimentation sur l'élaboration des anticorps spécifiques d'origine alimentaire.

L'étude porte sur 209 bébés dont 94 sont nourris au sein et 115 au biberon (lait en poudre entier).

Mode d'alimentation		Taux 0-16	Taux 32-1024
Sein	94	65	29
Biberon	115	39	76
Total	209	104	105



D'après ces graphiques, le taux des précipitines est évidemment fonction du mode d'alimentation de l'enfant. Les résultats appellent cependant quelques remarques

a - Parmi les enfants dont le lait maternel est la seule nourriture, certains ont des taux notables de précipitines. Ceci provient d'une erreur liée au recrutement. En effet dans nombre de cas il est vraisemblable que - bien que ne s'en souvenant pas précisément - les mères ont donné un peu de lait de vache entre les tétées, à l'enfant lorsqu'il criait.

b - L'allaitement mixte réalise au point de vue immunologique un équilibre entre les taux extrêmes trouvés dans l'allaitement au sein et dans l'allaitement artificiel. Il semble donc que la production d'anticorps soit liée à l'importance de la quantité d'allergènes offerte. (Loi de quantité de stimulation).

Au total

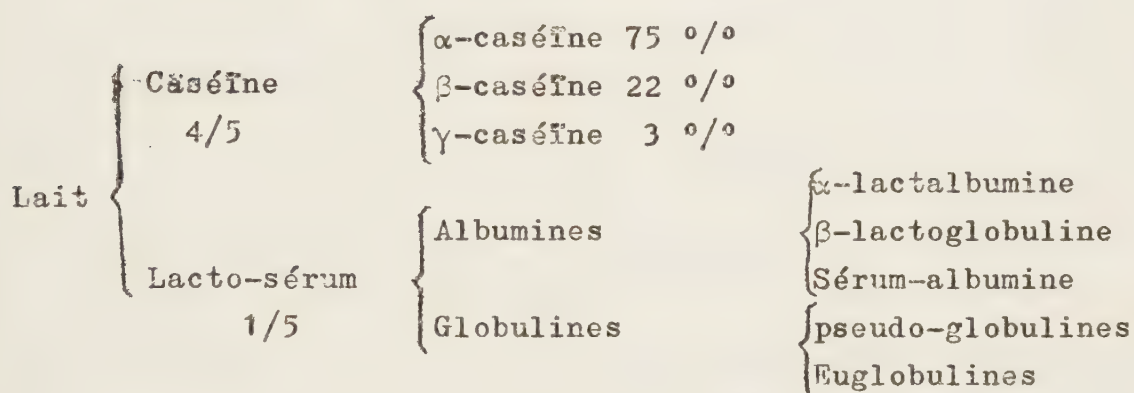
L'existence de précipitines sériques anti-lait est d'observation fréquente chez les bébés nourris totalement ou partiellement au lait de vache.

Il est impossible de dire dans quelle mesure exacte le taux de ces anticorps est un reflet de menace anaphylactique. Ce qui est certain c'est qu'il fait présager de la faiblesse du terrain : les nourrissons à taux élevés - disons supérieurs à 64 - sont menacés par les infections plus que les autres. Aussi la moindre conclusion que l'on puisse retenir est celle de l'intérêt de l'allaitement maternel, tant pour la prévention des morts subites anaphylactiques que pour celle de toutes les infections. Le lait maternel est bénéfique à l'enfant par les globulines immunes qu'il lui apporte et par celles qu'il lui évite de gâcher en ... précipitines.

3 - Valeur antigénique des divers dérivés du lait de vache habituellement employés dans l'alimentation infantile.

Le perfectionnement des techniques de fractionnement des protéines (relarguage aux sels neutres, ultra-centrifugation et électrophorèse différentielle) a permis l'étude des composants protéiques du lait de vache dans les circonstances les plus difficiles.

Rappelons-en les résultats en schéma :



Dans les lignes qui suivent nous nous proposons d'étudier le "devenir" des caséines, des albumines et des globulines en fonction des traitements industriels appliqués aux laits..Ceux ci font appel à deux procédés fondamentaux :

- Les traitements thermiques : Pasteurisation, stérilisation.
- Les traitements mécaniques : Homogénéisation

Dans un chapitre ultérieur nous nous efforcerons d'appliquer à la pratique les notions mises en évidence ici.

A - Influence de la chaleur sur le comportement antigénique du lait de vache.

1 - Modifications antigéniques dues à l'ébullition.

Ratner (1960) après sensibilisation d'un lot de cobayes aux trois albumines observa que ces animaux présentaient des réactions lors de la réintroduction de ces antigènes. Ces expériences furent conduites sur un mode analogue à celui que nous avons déjà vu.

L'expérience reprise après l'ébullition du lait fournit des résultats différents :

- L' α -caséïne reste aussi allergisante
- L' α -lactalbumine ne l'est plus
- Quant à la β -lactoglobuline elle reste sensibilisante mais n'est plus apte à provoquer un choc anaphylactique.
- Enfin, l'introduction de lait bouilli (5 cc per os) chez les cobayes sensibilisés à l'un des trois albumines, ne donne une réaction que chez l'animal sensibilisé à l' α caséïne. Ainsi la caséïne serait thermostable alors que que l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline ne le sont pas.

Lors d'un second temps on essaie de sensibiliser des cobayes neufs par l'introduction per os de 100 cc de lait bouilli. Ceci pendant 3 jours. Aucun animal n'est sensibilisé, pas même à la caséïne. La même technique adoptée avec le lait non bouilli

produit une sensibilisation. Il y a donc des résultats contradictoires en ce qui concerne la thermostabilité de la caséïne. Par contre il semble bien que les deux autres albumines perdent leur pouvoir allergisant à l'ébullition.

Des précisions complémentaires doivent être données sur les températures de chauffage et les durées d'exposition. Elles sont empruntées à Lars HANSEN : l'expérimentation fait appel à l'électrophorèse différentielle des protéines du lait traité, mises en présence d'un sérum de lapin sensibilisé au colostrum de vache, le colostrum renfermant à forte concentration les composants du lait.

Temps d'exposition	θ	Caséïne	β -Lacto	Sérum	α -lacta	Globulines immunes
15 min	60°C	+	+	+	+	+
15 min	65°C	+	+	+	+	+
15 min	70°C	+	+	+	+	+
15 min	75°C	+	+	+	+	////
15 min	80°C	+	(+)	+	+	
15 min	85°C	+	(+)	+	+	
15 min	90°C	+	(+)	+	+	
15 min	100°C	+	(+)	+	+	
15 min	120°C	////				

(+) pouvoir allergisant atténué

Pour un temps d'exposition de 15 minutes, on observe :

- Que les globulines immunes sont détruites au-dessus de 70°C
- Qu'il faut atteindre 100°C pour éliminer les allergènes β -lactoglobulines (qui sont attaqués à partir de 80°C) et α -lactalbume.
- Quant à l' α -caséine elle nécessite un chauffage à 120°C.

Ainsi, pour éliminer par ébullition simple tout facteur allergisant, il faut assurer au lait frais une température de 120° pendant 15 minutes. Mais le lait chauffé à une température supérieure à 70°C perd ses globulines immunes.

2 - Modifications antigéniques dues à la pasteurisation.

Les résultats ci-dessous exposés sont obtenus par la même technique d'expérimentation que celle du chapitre précédent. Ces résultats intéressent les deux modes de pasteurisation (haut et bas). :

64°C pendant 30 minutes (Pasteurisation basse) - 90°C pendant 120 secondes (Pasteurisation haute).

Temps d'exposition.		Caséine	β -lacto	Sérum albumine	α -lacta	Globulines immunes
30 min	64°C	+	+	+	+	(+)
19 sec.	75°C	+	+	+	+	(+)
120 sec	90°C	+	+	(+)	+	

La pasteurisation -quel que soit son mode - ne présente donc aucune garantie d'élimination du pouvoir allergisant du lait. Si la pasteurisation haute détruit les globulines, le mode bas les conserve relativement.

L'ébullition et la pasteurisation étant les modes de traitement habituel du lait de vache frais avant consommation, il nous paraît intéressant de quitter le plan expérimental pour celui de la clinique et d'en tirer quelques conclusions.

Crawford eut, parmi ses malades, trois nourrissons allergiques. Le premier, sensibilisé à la caséïne, présente un eczéma atopique, le second, sensible à la β -lactoglobuline, un eczéma allergique, le dernier, sensibilisé à la lactalbumine, des crises d'asthme et de l'eczéma. Il imagine alors de prélever leur sérum et de l'injecter à des sujets sains non allergiques.

Ces sujets sont testés quelques temps après afin de vérifier la présence d'anticorps sensibilisant la peau aux trois antigènes.

L'expérience porte sur 20 enfants de 3 à 6 ans qu'on sensibilise une première fois à la caséïne, puis trois semaines après à la β -lactoglobuline, enfin un mois après à l' α -lactalbumine. Les injections de sérum sensibilisé se font à deux endroits de chaque avant-bras.

Chaque série d'injections est suivie :

- d'absorption de lait dénaturé par la chaleur.
- puis 3 heures après (temps d'apparition et d'extinction des réactions locales créées par la première absorption) d'ingestion de lait pasteurisé.

Nombre de receveurs Nature de l'allergène	Nombre de points sensibilisés	Réactions +	
		lait dénaturé	lait pasteurisé
20 α -Cas	80	21	37
20 β -lacto	80	0	43
20 α lacta	80	0	59

Les conclusions cliniques peuvent être les suivantes :

- Le lait dénaturé par la chaleur perd la plupart de ses propriétés antigéniques aux α -lactalbumine et β -lactoglobuline. Mais les caséïnes conservent leurs propriétés.
- Ces conclusions sont aussi celles de Ratner et de Larson.
- On ne sait quel est le mécanisme de ce phénomène : changement de structure des protéïnes ? Inaptitude à franchir la barrière intestinale ?.
- La pasteurisation ne présente aucune garantie d'élimination du pouvoir allergisant du lait.

En dehors de tout autre traitement physique, seuls les laits chauffés à haute température (120°C) pendant au moins 15 minutes pourront se prévaloir d'être hypoallergiques.

B - Modifications antigéniques dues à l'homogénéisation.

L'homogénéisation à laquelle est soumise la plupart des laits industriels est la pulvérisation du lait sous une pression de 250 Kg/cm² à travers un orifice de 2,5 μ . Il en résulte une fragmentation des globules lipidiques. Cette modification n'intervient-elle pas aussi sur les propriétés allergisantes des protéines ? L'expérience y répond. La statistique porte cette fois sur 30 enfants. Elle compare le lait dénaturé à la chaleur et le lait homogénéisé pasteurisé suivant le mode expérimental exposé plus haut.

Nombre de receveurs Nature de l'allergène	Nombre de points sensibilisés	Réactions +	
		lait dénaturé	lait pasteurisé
30 α -caséine	120	20	23
30 β -lactog.	120	0	22
30 α -lactalb.	120	1	17

Nous constatons donc :

- Que le lait dénaturé à la chaleur est incontestablement supérieur au lait pasteurisé homogénéisé;
- Mais celui-ci est très supérieur au lait simplement pasteurisé.

Antigène	Lait pasteurisé	Lait pasteurisé Homogénéisé
α -caséine	37/80	23/120
β -lactoglobuline	43/80	22/120
α -lactalbumine	59/80	17/120

La formation de précipitines anti-lait et les conséquences anaphylactiques qui peuvent découler sont fonction de la quantité mais aussi de la qualité de l'allergène.

V - PARTIE

CONSIDERATIONS PRATIQUES SUR LES LAITS COURANTS

DE L'ALIMENTATION INFANTILE : INCIDENCES RESPECTIVES

SUR LES MORTS SUDAINES ET IMPREVUES D'ORIGINE ANAPHYLACTIQUE

Les divers traitements physiques que subissent les dérivés industriels du lait de vache modifient et - c'est leur but - de nombreuses caractéristiques jugées défavorables du produit de base. Dans ces conditions, que devient le potentiel allergisant ? Nous disons potentiel allergisant, c'est-à-dire pouvoir en réserve dont les effets peuvent éventuellement se manifester. En effet, nous n'avons aucune précision quantitative reliant le volume d'antigène et le taux d'anticorps, reflet du stade préparatoire d'éventuelles manifestations anaphylactiques.

Nous comparerons ici les traitements appliqués dans l'industrie et ceux que nous avons envisagés plus haut.

1 - Le lait de vache frais.

a - Employé après simple ébullition domestique (à la campagne)
La température maxima de 100°C après crevage de la pellicule de crème qui monte à 85°C, est généralement maintenue 5 à 10

minutes (A. Nevot). C'est-à-dire que l'influence de ce mode de préparation sur les 3 grands allergènes du lait est pratiquement nulle. Mais les globulines immunes sont détruites.

b - Après stérilisation au bain-marie (Soxhlet) la température est de 100°C pendant 15 à 20 minutes. Dans ce cas l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline sont éliminées mais non la caséine. Ce traitement réalise cependant un progrès s'il est bien fait.

c - Le lait pasteurisé : En France, le mode de pasteurisation courant est la pasteurisation haute : chauffage à 85-90°C pendant 20 à 30 secondes. Ce mode de préparation ne modifie en rien les propriétés antigéniques du lait.

Il existe cependant un procédé différent : la pasteurisation très haute par pulvérisation du lait dans la vapeur. La température de 140°C, est maintenue pendant une seconde. Une détente consécutive enlève l'excès d'eau. Ici encore, il semble qu'il n'y ait pas de modifications protéiques car le temps d'exposition est trop court.

d - Emploi du lait "certifié" : ce lait est pasteurisé et homogénéisé. Sa préparation est en fait complexe :

- Premier réchauffage et filtration à 50-60°C
- Désodorisation sous vide
- second réchauffage à 65-70°C
- Homogénéisation par pulvérisation sous pression
- Préstérilisation à 130-140° pendant quelques secondes
- Enfin stérilisation à 110° pendant 30 minutes en autoclave.

Il semble que ces divers traitements doivent assurer un abaissement satisfaisant du pouvoir allergisant de ce lait certifié.

Seule l' α -caséine peut garder ses propriétés.

2 - Les laits condensés sucrés

Leur préparation ne fait intervenir qu'une pasteurisation préalable. La concentration est obtenue par évaporation sous vide à 60°. Enfin ils subissent un sucrage à 40 %.

Ces laits gardent donc toutes leurs propriétés antigéniques.

3 - Le lait concentré homogénéisé non sucré (lait gloria, ancien lait Le Pelletier).

1 - Préchauffage progressif et concentration sous vide à basse température

2 - Homogénéisation sous 175 Kg/cm² et mise en boîte sous vide partiel

3 - Stérilisation à l'autoclave à 115° pendant quelques minutes.

Pour trois raisons il semble que l'on doive retenir le caractère hypoallergique de ce lait.

1 - Avant tout, la stérilisation effectuée à 115°.

2 - L'homogénéisation

3 - Le triple traitement thermique (préchauffage, chauffage

..... :

stérilisation)

Il serait sans doute intéressant d'expérimenter ce lait suivant la technique de Parish.

4 - Les laits en poudre

Leur grande fréquence d'emploi justifie que nous nous y attardions un peu.

	Nestlé	Lactissa	Gervais	Guigoz	Nido	Gallia	Arcté	Pélargon
Centrifugation	+	+	+	+	+	+	+	+
Homogénéisation	+	+	+	0	+	+	0	+
Pasteurisation haute	+	+	+	+		+		+
Dessiccation par pulvérisation (haute T°)	+		+		+	+	+	+
Dessiccation sous vide (40° - 48°)		+	+					

On voit donc que la plupart des laits sont :

- pasteurisés,
- homogénéisés
- et desséchés par pulvérisation à haute température

Or nous disposons d'un plan de comparaison : les résultats de Lars Hanson concernant l'étude électrophorétique des trois fractions protéiques existant dans le lait en poudre obtenu par pulvérisation

Cet auteur met en évidence le pouvoir allergène des trois albumines dans le lait en poudre. Il conduit donc au maintien des caractères allergisants des laits employés sous forme de poudre. Cependant, il nous semble que cette conclusion appelle quelques précisions :

- D'une part les procédés de fabrication des laits en poudre peuvent être assez différents.
- D'autre part, l'action conjointe de la pasteurisation, de l'homogénéisation et de la pulvérisation à haute température modifie certainement les caractères antigéniques des laits auxquels sont appliqués ces traitements combinés (Nestlé, Gervais, Gallia secs, Pélargon).

5 - Conclusions :

Ainsi l'examen des qualités des différents laits permet de se faire une idée sur leur responsabilité respective de sensibilisation chez l'enfant. A défaut d'études détaillées dans chaque cas, on se trouve dans l'obligation de raisonner avec

parfois une marge d'hypothèse appréciable. En résumé, on peut établir une classification par pouvoir de sensibilisation décroissant.

- 1 - Lait cru
- 2 - Lait pasteurisé non bouilli
- 3 - Lait bouilli et laits condensés
- 4 - Lait pasteurisé bouilli
- 5 - Lait stérilisé à domicile (Soxhlet - 20 minutes d'ébullition)
- 6 - Laits en poudre
- 7 - Lait " certifié " (pasteurisé, homogénéisé, stérilisé)
- 8 - Lait concentré homogénéisé non sucré (lait gloria ancien lait Le Pelletier)

Il est possible que les différences notables du taux des précipitines anti-lait observées dans la population infantile, soient liées à la qualité des produits employés. En particulier, il est vraisemblable que le mode de sensibilisation soit en rapport avec ce même facteur :

- Aux produits peu allergisants peut succéder une sensibilisation douce, s'installant à bas bruit et ne se manifestant pas.
- A une sensibilisation plus intense pourrait correspondre une pathologie plus marquée : troubles digestifs, dermatologiques, broncho-pulmonaires.
- Enfin, à des produits allergisants bruts il pourrait se faire une hypersensibilité plus brutale, évoluant vers l'anaphylaxie clinique, lorsque le terrain et les conditions s'y prêtent.

Tout ceci pour dire que, quelles que soient leurs qualités, les produits tirés du lait de vache sont susceptibles, par leur nature même, - à l'exception de certaines formes très considérablement remanées -, de créer des intolérances mais à des degrés variables. Seul le lait humain pourrait se prévaloir d'être totalement hypoallergique ; mais c'est encore un point qui appelle la discussion.

CHAPITRE - VI

LE LAIT DE FEMME ET LA MORT PAR ANAPHYLAXIE

L'intolérance au lait de même espèce est un phénomène connu depuis l'observation princeps de Bar présentée en 1903 à la Société d'obstétrique de Paris. Elle concerne un nourrisson allaité au sein qui, dès la naissance présentait après chaque tétée une crise de pâleur intense avec tendance syncopale durant une demi-heure à une heure. La persistance de ces incidents conduisit à changer de nourrice une première puis une seconde fois : l'état de l'enfant s'aggrava sans cesse. Seule l'administration de lait d'ânesse puis de lait de vache stérilisé entraînèrent la guérison. A l'âge de 4 mois $\frac{1}{2}$ on tenta la reprise de l'allaitement au sein d'une quatrième nourrice. Les accidents se reproduisirent et l'on dut revenir à l'allaitement artificiel seul toléré.

Pouget, en 1923, présenta un cas semblable de deux frères jumeaux

allaités par leur mère. Deux minutes après la fin de chaque tétée survenait une crise d'urticaire. La guérison fut obtenue en administrant une gorgée de lait maternel un quart d'heure avant les tétées.

Pouget pensa bien que ces phénomènes étaient de nature anaphylactique mais ne put en faire la preuve autrement que par la description clinique qu'il lui suggéra cette hypothèse.

Marfan, en 1930, est convaincu de l'existence de cette intolérance, croit cependant qu'elle est rare et n'en a aucune observation personnelle. A la même époque Edm. Weill classe les intolérances au lait maternel en deux groupes :

- Les intolérances majeures, de grande anaphylaxie dont les manifestations cliniques sont celles décrites plus haut.
- Les incidents d'anaphylaxie mineure réalisant des petits troubles digestifs, des dermatoses eczématiformes et des troubles nerveux légers (insomnie, agitation).

L'auteur suppose que chez certaines femmes il se produirait, pendant la gestation, une résorption de la sécrétion mammaire entraînant la formation d'anticorps anaphylactisants transmissibles au fœtus par le placenta. Ainsi l'enfant vient au monde anaphylactisé passivement par sa mère.

Cependant les observations de ce genre sont rares il est donc difficile de savoir exactement si l'intolérance au lait de femme peut entraîner la mort subite. Nous n'en avons pas eu l'observation mais s'il est vrai que l'anaphylaxie se produit avec le lait maternel comme avec le lait de vache, sans aucun doute elle peut entraîner la mort soudaine dans les mêmes conditions.

Quelques travaux récents sur le lait humain permettent de répondre à trois questions :

- Quelles sont les protéines du lait éventuellement allergisantes ?
- Existe-t-il un passage des anticorps sériques maternels dans le lait
- Les anticorps du lait peuvent-ils pénétrer dans le sérum de l'enfant ?

1 -- Les protéines du lait humain

La composition protéique du lait de femme est analogue à celle du lait de vache.

Caséines 50 %	α -caséine
	β -caséine
	γ -caséine
Lacto-sérum 50 %	α -lactalbumine
	β -lactoglobuline
	γ -globulines

Cependant le rapport caséine-lacto-sérum est égal à 1, cette constante étant un caractère d'espèce. Le problème essentiel est alors la détermination de la spécificité de ces protéines et le rôle des γ globulines

Hanson en 1961, met en évidence, l'identité des facteurs anti-géniques du lait, et du sérum par les méthodes immuno-électrophorétiques. Il met successivement le pré-colostrum, le colostrum et le lait en présence de sérum immun aux différentes fractions protéiques du sang.

Les résultats consignés dans le tableau ci-dessous font apparaître la grande analogie antigénique entre le sérum et le lait.

Protéines sériques	Précolostrum	Colostrum	Lait
Pré-albumine	+	+	+
Albumine	+	+	+
Acide séro-mucoïde	+	+	+
$\alpha 1$ gluco-protéine	+	+	+
Haptoglobine		±	+
Levoprotéines $\alpha 2$ et β	+	+	+
Transferrine	+	+	+
Fibrinogène	(+)	(+)	(+)
$\beta 2$ Globuline	+	+	+
$\beta 2$ Globuline	+	+	+
γ globuline	+	+	+

On peut donc admettre la parfaite spécificité d'espèce des protéines du lait qui ont les mêmes propriétés anti-géniques que celles du sérum.

2 - Problème du passage des γ -globulines du sérum maternel dans le lait.

La présence de γ -globulines dans le lait de femme est considérée comme bénéfique pour l'enfant. Il est donc intéressant de connaître les relations unissant les taux du sérum et du lait. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'on prévoit une incompatibilité sanguine entre la mère et l'enfant. Dans ce cas, si le lait constitue une source d'apport d'anticorps hémolytants, l'allaitement peut être contraindiqué.

K. Booman dose chez 97 mères les titres d'anticorps anti-A et Anti-B dans le sérum, le colostrum et le lait. Le sérum maternel a des taux de 16 à 1000, le colostrum varie de 2 à 64.000, le lait de 1 à 1000. Il existe donc un parallélisme entre la teneur en anticorps du sérum, du colostrum et du lait.

3 - Possibilité de passage des anticorps maternels du lait dans le sérum de l'enfant.

K. Booman, dans un deuxième temps de l'expérience rapportée ci-dessus, mesura les taux sériques d'anticorps chez les enfants. Ils variaient de 0 à 16, ce qui montre une grande disproportion de taux entre les humeurs de la mère et celles de l'enfant. D'autres travaux viennent à l'appui de cette conclusion : Mmes Hirszfeld, Drak, et Podolak sélectionnent des mères présentant des incompatibilités sanguines avec leurs enfants (31 incompatibilités Rh, 14 incompatibilités A B O et 9 incompatibilités doubles). Or, elles ne retrouvent cliniquement qu'un seul enfant ayant un accident hémolytique attribuable aux iso anti-corps du lait. Le bébé présenta en effet à l'âge de 10 semaines une anémie hémolytique, alors, qu'il était indemne à la naissance. Une série de transfusions guérit l'enfant mais il rechute lors de la remise au sein. Après sevrage l'enfant se porte bien. Ceci montre bien que les anticorps maternels peuvent pénétrer dans la circulation de l'enfant mais seulement dans de très rares cas. K.Booman confirme cette conclusion lorsque après administration de lait très riche en anticorps Rh à des enfants, elle ne retrouve aucune augmentation du taux de ces anticorps dans le sérum des nourrissons.

Il est donc exceptionnel que les iso-anticorps du lait, hémolytiques par exemple, passent dans la circulation de l'enfant. La plupart des auteurs (Hirszfeld, Boorman, Mellander) pensent que les sucs digestifs du nourrisson détruiraient les anticorps maternels avant le passage de la barrière intestinale.

Les observations d'intolérance aux protéines du lait de femme sont exceptionnelles. Dans la littérature récente nous n'avons guère trouvé que celles de Nowak que nous rapportons

4 - Trois observations d'intolérance aux protéines du lait maternel.

La première observation est celle d'une nouvelle-née qui présente au 5 ème jour de l'allaitement complet au sein une diarrhée considérable (15 à 25 selles par jour). Un test cutané au lait maternel est positif. Le nourrisson est alors mis au lait de vache entier, puis au lait de vache écrémé et enfin au lait de nourrice : ces modifications diététiques ne font qu'empirer les choses. Mais l'administration de lait de chèvre fait disparaître rapidement tous les symptômes. Après quelques temps l'enfant présente une anémie au lait de chèvre. A cinq mois on tente de reprendre l'alimentation au lait de vache qui est alors toléré.

L'autre observation est celle de deux jumeaux prématurés frères du bébé précédent qui présentent un tableau identique régressant de même avec l'administration de lait de chèvre en poudre.

Enfin le dernier cas est celui du bébé d'un médecin qui présenta une dyspepsie sérieuse au lait maternel apparue au 4 ème jour de l'allaitement. De multiples médications associées à un changement de nourrice le conduisent au bord de la toxicose au 16 ème jour. La guérison est obtenue par l'allaitement artificiel au lait de vache. Dans le cas présent on note que les parents présentaient des crises d'urticaire fréquentes.

Par ailleurs, Nowak retrouve fréquemment dans ses consultations des cas semblables d'intolérance au lait maternel.

Il justifie l'origine allergique de ces troubles par :

- L'existence, dans un grand nombre de cas, de tares allergiques chez les ascendants.
- La coexistence de dyspepsie, d'eczéma et de bronchites spasmodiques.
- La positivité des tests cutanés au lait maternel.
- L'existence d'éosinophiles dans le muqus, les selles avec augmentation de l'éosinophilie sanguine.
- La disparition des symptômes lors de la suspension du lait de mère et son remplacement par le lait de vache, le lait de chèvre ou les laits végétaux.
- Enfin Nowak observa un choc anaphylactique grave après ingestion de lait maternel, fait qu'il rapporte aux observations de Duke dont une malade fit une crise d'asthme et trois autres un symptôme sérique après administration de leur propre lait.

L'auteur attribue ces manifestations d'intolérance à l'existence d'une albumine allergisante dans le lait. Celle-ci serait une albumine de l'alimentation passant dans le sang à travers la barrière intestinale. Ce passage se produirait à l'occasion de troubles hépatiques, les sucs digestifs ne dénaturant pas l'albumine hétérologue, qui dès lors peut se comporter en antigène pour la mère.

Le mécanisme de l'intolérance au lait humain est fondamentalement différent de celui de l'intolérance au lait de vache. Dans ce dernier, il y a sensibilisation active par passage de l'antigène dans la circulation sanguine de l'enfant qui élabore lui-même ses anticorps. L'intolérance au lait de femme résulte d'une sensibilisation passive de l'enfant par passage, pendant la gestation, d'anticorps maternels. L'enfant ne forme pas ses anticorps et n'est que le terrain de conflit entre ceux-ci et les antigènes du lait. Ce fait explique que les accidents surviennent dès la naissance alors que ceux attribuables au lait de vache se produisent après un intervalle libre.

Cependant nous pensons que les intolérances des nourrissons aux protéines du lait maternel sont très rares. A plus forte raison des phénomènes d'anaphylaxie entraînant la mort soudaine sont exceptionnels. A l'appui de cette opinion nous reproduisons les résultats d'une enquête de De Toni. Celui-ci pratique des intra-dermo-réactions au lait de vache sur 70 enfants nourris, les uns au sein, les autres au lait de vache. Dans un second temps, il pratique des intra-dermoréactions au lait de vache sur d'autres enfants des deux groupes alimentaires :

	Enfants	Réactions +	°/°	Réactions -	°/°
Au sein	46	0	0	46	100
Au lait de vache	24	0	0	24	100

1er tableau : I D R au lait de femme.

Enfants	Réactions +	o/o	Réactions	o/o
Au sein 46	0	0	46	100
Au lait de vache 86	12	13,95	74	86,5

2 ème tableau : I D R au lait de vache

Ainsi :

1 -- Tous les enfants nourris au sein ont une réaction négative à l'IDR au lait de vache

2 -- Par contre 86,5 o/o des enfants nourris au lait de vache ont une réaction positive pour celui-ci.

3 -- Il n'y a pas de sensibilité croisée entre les deux groupes.

Nous concluerons en rappelant la phrase de Ribadeau - Dumas :
 " A chaque mammifère le lait de son espèce".

CHAPITRE - VII

ETUDE ANTIGENIQUE DU LAIT DE CHEVRE

En 1939, Hill trouve chez 45 eczémateux une intra-dermo-réaction positive à la fraction α -lactalbumine du lait de vache. Il a l'idée de pratiquer une IDR à l' α -lactalbumine du lait de chèvre : sur 45, 25 sujets ont une réaction positive et 10 une réaction douteuse.

Plus récemment, Saperstein montre que les anti-sérums aux α -lactalbumine et β -lactoglobuline bovines réagissent avec ces mêmes fractions du lait de chèvre.

Enfin Crawford constate, par immuno-électrophorèse que l' α -caséine dans les deux espèces présente des caractères antigéniques très voisins et, à un degré moindre, l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline.

L'auteur en conclut que l'enfant allergique au lait de vache l'est également, dans la plupart des cas, au lait de chèvre.

Hanson en 1961, étudie à nouveau cette question en mettant en présence du sérum-immun aux trois fractions protéiques du lait de vache et respectivement du lait de femme, du lait de vache et du lait de chèvre. Dans les trois électrophorèses on retrouve un nombre variable de lignes de précipitation mais constamment apparaissent celles de la sérum albumine, des γ -globulines et de l' α -lactalbumine.

Expérimentalement on peut donc penser que l'allergie au lait de vache se produit également pour le lait de femme et le lait de chèvre lorsque l'une de ces trois fractions en est la cause.

Cliniquement nous savons qu'il n'en est pas ainsi. Il existe donc une dissociation entre les résultats de l'immunologie expérimentale et ceux de la clinique. Actuellement les travaux de recherche sur l'allergie au lait de chèvre sont en suspens sur cette constatation.

Au point de vue pratique on doit admettre les résultats de l'expérience clinique : on ne connaît pas bien le pouvoir anaphylactisant du lait de chèvre mais dans les cas d'allergie aux protéïnes du lait de vache son emploi, chez le nourrisson, est souhaitable à défaut du lait humain. Ce dernier est le seul lait véritablement hypoallergique, en éliminant les intolérances aux sucres, car il est spécifique d'espèce. Or cette spécificité joue un rôle fondamental qu'illustrent les expériences de Mellander, Nilson et Hedenstedt : l'injection intra-veineuse chez six veaux de lait provenant soit de leur mère, soit d'une autre vache est bien tolérée, bien que les transfusions atteignent jusqu'à 25 % de la masse sanguine des animaux.

CHAPITRE - VIII

- ESSAI DE PREVENTION -

DES MORTS AU BERCEAU D'ORIGINE ANAPHYLACTIQUE

La prophylaxie des accidents anaphylactiques réside en quatre propositions :

1 - Dans tous les cas où cela est possible mettre en oeuvre l'allaitement maternel.

2 - Dans les autres cas, choisir un lait bien modifié en se basant par exemple sur la classification présentée plus haut. Ce choix sera à faire avec d'autant plus de rigueur que l'enfant paraîtra plus prédisposé aux accidents allergiques : Antécédents familiaux allergiques, troubles digestifs chroniques ou répétition d'accidents pulmonaires ou dermatologiques.

Il faut penser à des lésions neurologiques éventuelles succédant à l'accouchement ou à des épisodes cérébraux infectieux : Bref, de tout ce qui peut perturber la déglutition.

3 - Il faudra également tenir compte de la nature caractéristique de l'enfant : les enfants nerveux, avides, coléreux sont exposés aux régurgitations pendant leur sommeil agité. Cela peut poser un problème thérapeutique : emploi de calmants, épaississement des biberons.

4 - Enfin et toujours il faut se rappeler que la prise d'un biberon est une épreuve pour l'enfant. Un biberon de 100 g administré en quinze minutes à un bébé de 3,800 Kg, représente pour un adulte de 70 Kg l'absorption de 1,81 d'eau dans un temps équivalent ...

Cela nécessite réflexion et précautions. Ces précautions sont classiques :

- Eviter que l'enfant ne s'énerve trop avant son biberon
- Choisir correctement la tétine : petits trous pour les nerveux, plus gros pour les indolents.

- Tenir le biberon bien oblique afin que l'air ne passe pas avec le lait, et le donner à l'enfant maintenu assis.
- Après l'absorption de la moitié du biberon, redresser l'enfant pour obtenir une éructation;
- A la fin du biberon, redresser verticalement l'enfant pendant quelques minutes jusqu'à obtention de l'éructation physiologique.
- Enfin, toujours coucher l'enfant en décubitus latéral gauche après le biberon pour faciliter le passage duodénal, quitte à changer de côté une demi-heure après. Surtout ne jamais coucher un nourrisson en décubitus dorsal.

Ces soins, nous ne saurions trop les exiger : ils peuvent sauver la vie de l'enfant et, dans tous les cas, ils améliorent considérablement son confort.

C O N C L U S I O N S

I - Le problème de la mort subite du nourrisson n'avait jamais été parfaitement élucidé. En dehors des accidents, classiquement on les attribuait à trois causes:

- l'inondation bronchique par le lait, entraînant l'asphyxie;
- l'hypertrophie thymique de mécanisme très discuté;
- l'état thymico lymphatique, terrain de labilité végétative.

On a toutes raisons de penser aujourd'hui que ces causes sont exceptionnelles, si même elles existent.

II - Depuis plusieurs années, on attribue la mort subite du nourrisson:

- aux malformations congénitales les plus variées;
- et à des infections cliniquement latentes. Ces causes infectieuses sont très fréquentes mais, dans nombre de cas, elles exigent des interprétations physiopathologiques délicates.

- enfin, la découverte des embolies de lait intra-bronchiques est la source d'une nouvelle série de recherches: les causes allergiques de mort subite.

III - En dehors du rôle mécanique des embolies intra-bronchiques dans le déterminisme de la mort, on a pu retrouver des lésions associées de surinfection et dans certains cas, d'anaphylaxie viscérale.

IV - Expérimentalement, le choc anaphylactique par les protéines du lait de vache entraîne la mort de l'animal dans des conditions identiques à celles de la mort subite du nourrisson. Les

constatations anatomopathologiques sont semblables dans les deux cas.

V - La réalité clinique de ce mécanisme est attestée par la recherche de précipitines anti-lait dans le sérum d'enfants normaux et d'enfants morts au berceau dans des conditions suspectes d'anaphylaxie.

- Le nouveau-né ne possède pas ces anti-corps. Mais 97,50/0 des nourrissons normaux alimentés au lait de vache développent des taux variables de ces précipitines.

- Les enfants morts au berceau ont des taux généralement supérieurs à la moyenne.

Cependant, en l'absence de statistiques, il est impossible d'apprécier la fréquence de cette cause dans la genèse des morts subites. Nous pensons qu'elle est relativement fréquente et que l'embolie intrabronchique de lait n'est qu'un de ces modes de déclenchement.

VI - Au point de vue immunologique, ces résultats montrent que le nourrisson peut synthétiser beaucoup plus d'anti-corps qu'on ne le croit généralement.

D'autre part, on peut se demander si la sensibilité particulière aux infections ne peut s'expliquer par l'utilisation anormale des globulines immunes au profit des précipitines anti-lait.

VII - Il existe une relation indiscutable entre le mode de préparation du lait et la formation de ces anti-corps chez le nourrisson. Cette considération doit orienter le choix de l'aliment du nourrisson.

VIII - Cependant le facteur dominant est la spécificité d'espèce des protéines du lait. On n'a pas prouvé l'existence d'into-

lérance du nourrisson aux protéïnes du lait humain qui reste en définitive, l'aliment de choix.

En ce qui concerne les phénomènes de sensibilité croisée entre les laits d'espèces différentes, l'étude immunologique et l'expérience clinique sont en contradiction. Ce point mérite d'être éclairci.

IX - Nous souhaitons par ce travail attirer l'attention sur les problèmes d'intolérance aux protéïnes des laits afin de préciser statistiquement la fréquence de ce phénomène qui déborde largement le cadre de la mort subite du nourrisson.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - L. ADELSON, R. KIRMEY.

Sudden and unexpected death in child
Pediatrics 1956 17 n°5 663 699

- 2 - AREY et SOTOS.

The unexpected death in un first monthes of
life Journal of Pediatrics 1956 49 n°5 523 539

- 3 - AUGIER.

Modifications industrielles du lait de vache
Médecine infantile 1962 n°7

- 4 - BECHOLEY.

Fabrication et caractère du lait stérilisé
Annales de Nutrition et d'alimentation
1955 9 n°2 11-29

- 5 - G. BISERTE, A. BRETON, G. FONTAINE.

Les protides du lait

- 6 - G. BLEMONT.

Hypertrophie thymique et mort subite du nour-
risson Thèse Paris 1948 n° 182

- 7 - K. BOORMAN.

A consideration of colostrum and milk as
sources of antibodies which may be trans-
ferred to the newborn baby Archives of diseases
in childhood 1958 33 167 24-29

8 - CHARRAT.

De la mort subite du nourrisson
Pédiatrie 1959 14 n° 1 112-115

9 - R. CLEMENT

La mort imprévue du nourrisson
Presse Médicale 1960 68 n° 24 918-919

10 - COUVREUR

Le problème de la mort subite chez l'enfant
Actualités pédiatriques 1959 1ère série 283-308

11 - CRAWFORD

Allergenicity of cow's milk proteins
Pediatrics 1960 25 n° 3

12 - CRAWFORD

Allergenicity of cow's milk proteins
Journal of Pediatrics 1961 59 347 350

13 - A. DEBRE, GRUMBACH, CARON

Etude anatomoclinique des embolies bronchiques
du nourrisson. Semaine Hopitaux de Paris
1951 27 n° 31 1337-1344

14 - DE TONI

La sensibilizzazione alle proteine del latte
nel lattante Il lattante 1955 26 9 562-572

15 - J.L. EMERY

Sudden and unexpected death in infancy
Proceedings of the royal Society of Pediatrics
1959 octobre n° 10

16 - J. L. EMERY

Epidemiology of sudden, unexpected or rapid
death in children
British Medical journal 1959 Nov. n° 5157

- 17 - GUNTHER, R. ASCHAFFENBURG, R.H. MATTHEWS, WE PARISH,
RRA COOMBS.

The level of antibodies to the proteins of
normal human infants
Immunology 1960 3 4

- 18 - M. GUNTHER, E. CHEEK, R.H. MATTHEWS, RRA COOMBS.

Immune response in infants to cow's milk
proteins kaben by month.
Int. Archives of Allergy 1962 21 257-278

- 19 - GOLD, CARVER, HEINEBERG, ADELSON.

Viral infection, a possible factor of sudden
and unexpected death.
New-England Journal of Médecine
1961 264 n) 2 53-60

- 20 - GORM SEN

Sudden, unexpected death in infancy.
Acta Pédiatrica Uppsala 1957 Nov. n° 6

- 21 - HALPERN B.N., LAGRUE G., Mme LAGRUE R. et BLANELLEC A.

Recherche sur la perméabilité du tractus di-
gestif et sur le processus de sensibilisation
à des protéines étrangères par voie digestive
chez l'animal et l'homme. "Rev. franç. d'Aller-
gie", 1961, 1, 11.

- 22 - HANSON LA

Immunological analysis of human milk
Intern. Archives of Allergy and applied im-
munology 1959 15 n° 4-5 245-256

- 23 - HANSON LA et COL

Comparative immune precipitins analysis in
the human milk and the human blood plasma
Acta pathologica et microbiologica scandina-
vica 1961 51 144 supplément 271-272.

24 - HANSON LA et COL.

Immune electrophoretic studies of bovine milk
and milk products Acta paediatrica uppsala
1961 50 484-90

25 - HANSON et COL

A comparison of the antigenic relationships
of human milk and goat's milk to bovine milk.
Acta paediatrica Stockholm 1962 51 5 509-517

26 - HANDFORTH

Sudden unexpected death in infants Canadian
Medical Association journal 1959 juin n° 4

27 - HIRSZFELD, DRAK, PODOLAK.

Influence sur le nouveau né des anticorps
du colostrum et du lait Archives françaises de
Pédiatrie 1960 17 2 215-220

28 - HOUSTEK S.

Sudden and unexpected pediatric death in Pragua
County (1956-1958) CESKOLOWENSKA Pediatrie
1959 14 7 520 606

29 - LAPLANE R.

La mort subite du nourrisson
Revue du praticien 1956 n° 11 Avril

30 - MARFAN.

Traité de l'allaitement des enfants Paris 1930

31 - MALIE J., SERINGE, HEBERT, COUSIN, RENAUD, DE MONTES

Sur une cause de mort rapide et imprévue du
nourrisson : l'embolie de lait dans le poumon.
Semaine Hôpitaux de Paris 1947 23 20 1315-1342

32 - MELLANDER et COL

The intravenous administration of species
specific milk Acta Paediatrica 1959 48 supplément
117-139

33 - MONES DEL PUJOL

Sur une cause de mort rapide et imprévue du
nourrisson : l'embolie de lait dans l'arbre
aérien. Thèse Paris 1946 n° 221 69p.

34 - MOULIES

Les laits en poudre dans l'alimentation du
nourrisson normal Pédiatrie Lyon
1959 14 7 749-756.

35 - MORRISON S.S.

Sudden and unexpected death in early life
Journal of the American medical Association
1960 n° 11 juillet

36 - NEVOT A et COL

Les laits pasteurisés
Presse médicale 1959 67 22 915-916

37 - NOWAK

Leche de mujur y alerquia
Acta Pediatrica espanola 1961 19 225 558-564

38 - NOWAK

Die nakrungs allergosen bie der mit frauen
milk ernährten sangligen Polish.
Przeglag Lekarski 1960 n° 31

39 - PAPONOT Y.

Contribution à l'étude de la mort subite chez
le nourrisson et en particulier chez les jumeaux
monozygots Thèse Paris 1955 n° 594 31 p.

40 - PARISH WE, BARNET A.M., COOMBS RRA.

Inhalation of cow's milk by seutized guinea
piqs in the conscious and anaesthetized stati.
Imunology 1960 3-4.

- 41 - PARISH WE, BARRET AM, RRA. COOMBS, M. GUNTHER ,
FRANCIS E. CAMPS.
Hypersensitivity to milk and sudden death in
infancy the Lancet 1960 Nov 1106-1110.
- 42 - SKOGRAND.
Sudden deathe in infancy.
Acta Pathol et microbiol. Scandin 1957 n° 6
- 43 - SAPERSTEIN.
Antigenicity of the whey proteins in evaporated
cow's milk and whole goat's milk
Annals of allergy 1960 18 juillet 765-773.
- 44 - SPAIN et COL.
A possible factor of sudden death in child
New England Journal of Medecine 1961 2642p53-60
- 45 - STERNBERG
Sudden death in infants
Pediatric clinics of North America 1961 fev.
n° 1.
- 46 - STOWENS.
Sudden, unexpected death : a major problem in
infancy and childhood
Archives of Pathology 1956 61 n° 4.
- 47 - TABATAI.
Les morts subites du nourrisson
Mémoire pour le titre d'assistant étranger
1957 148 n° 63.
- 48 - WEILL J., GOROUBEN
"Les problèmes actuels de l'intolérance au
lait" Revue de Médecine (Pédiatrie)
1962 février n° 2

49 - WEILL E.

Monde médical juin 1921 n° 161 p. 105-114

50 - WELLS.

Anaphylaxis reactions with purified proteins
from milk Annals allergy 1959 17 6 930-940

51 - WOLFROMM R. et COL.

Bases immunologique des maladies allergiques
Le poumon organe de choc dans l'asthme aller-
gique.

Base physiopathologiques de l'allergie alimen-
taire.

Gazette médicale de France juillet 1962 69 N°13

52 - WOODCOCK R.H.

Sensibilisation au lait de vache avec mort
subite chez le nourrisson.

The Lancet 1960 10 Dec. n° 7163 p. 1301.

